

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

12 **FASCICULE DE BREVET EUROPEEN**

49 Date de publication du fascicule du brevet:  
20.03.85

21 Numéro de dépôt: 82400025.1

22 Date de dépôt: 08.01.82

51 Int. Cl.: **C 07 J 41/00, C 07 J 43/00,**  
**C 07 J 51/00, C 07 J 63/00,**  
**C 07 J 71/00, A 61 K 31/565,**  
**A 61 K 31/57, A 61 K 31/58**

54 **Nouveaux dérivés stéroïdes substitués en 11beta, procédé de préparation, leur application comme médicament et les compositions les renfermant.**

30 Priorité: 09.01.81 FR 8100272

43 Date de publication de la demande:  
04.08.82 Bulletin 82/31

45 Mention de la délivrance du brevet:  
20.03.85 Bulletin 85/12

84 Etats contractants désignés:  
**AT BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE**

55 Documents cités:  
FR - A - 2 377 417  
FR - A - 2 377 418  
US - A - 3 190 796

**EUROPEAN JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY,**  
**CHIMICA THERAPEUTICA, vol. 15, no. 4, juillet-août**  
**1980 Chatenay/Malabry, FR K.H. SCHONEMANN et al.:**  
**"Potential antitumouragents: 11**  
**beta-(1-aziridinyl-methyl) derivatives of oestradiol and**  
**oestrone", pages 333-335**

73 Titulaire: **ROUSSEL-UCLAF, 35, boulevard des Invalides,**  
**F-75007 Paris (FR)**

72 Inventeur: **Teutsch, Jean Georges, Résidence Lavoisier**  
**Bât. 33, rue Lavoisier, F-93500 Pantin (FR)**  
Inventeur: **Costerousse, Germain, 10, rue des**  
**Réservoirs, F-94410 Saint Maurice (FR)**  
Inventeur: **Philibert, Daniel, 16, rue Chevalier, F-94210 La**  
**Varenne Saint Hilaire (FR)**  
Inventeur: **Deraert, Roger, 23, Allée Jean-Baptiste**  
**Clément, F-93320 Pavillons Sous Bois (FR)**

74 Mandataire: **Bourgouin, André et al,**  
**ROUSSEL-UCLAF 111, route de Noisy Boîte postale**  
**no 9, F-93230 Romainville (FR)**

Il est rappelé que: Dans un délai de neuf mois à compter de la date de publication de la mention de la délivrance du brevet européen toute personne peut faire opposition au brevet européen délivré, auprès de l'Office européen des brevets. L'opposition doit être formée par écrit et motivée. Elle n'est réputée formée qu'après paiement de la taxe d'opposition (Art. 99(1) Convention sur le brevet européen).

## Description

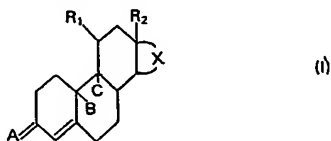
La présente invention concerne de nouveaux composés 19-nor stéroïdes ou 19-nor D-homostéroïdes substitués en position 11 $\beta$ , leur procédé de préparation, leur application comme médicaments, les compositions les renfermant et les nouveaux intermédiaires obtenus.

Dans le brevet français BF 2.377.417 sont décrits des stéroïdes comprenant, en position 3, un radical cétonique bloqué, en position 5 $\alpha$  un radical hydroxy, en position 9 (10) une double liaison et en position 11 $\beta$  un radical R<sub>1</sub>, R<sub>1</sub> étant un radical alcoyle saturé linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 12 atomes de carbone ou un radical alcoyle insaturé renfermant de 2 à 8 atomes de carbone éventuellement substitué, un radical aralcoyle renfermant de 7 à 13 atomes de carbone, éventuellement substitué ou un radical hétérocyclique renfermant un ou plusieurs atomes de soufre ou d'oxygène.

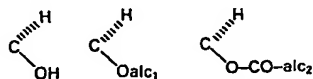
Dans le brevet français BF 2.377.418 sont décrits des 3-céto  $\Delta$ 4,9 stéroïdes comportant en position 11 $\beta$  un radical R<sub>1</sub> identique au radical R<sub>1</sub> des produits décrits dans le brevet BF 2.377.417.

Cependant, les brevets français précités ne décrivent aucun produit dans lequel le substituant R<sub>1</sub> comporte un atome d'azote.

L'invention a pour objet les composés de formule (I')



dans laquelle R<sub>1</sub> représente un radical organique renfermant de 1 à 18 atomes de carbone, contenant au moins un atome d'azote, de phosphore ou de silicium, l'atome immédiatement adjacent au carbone en 11 étant un atome de carbone, R<sub>2</sub> représente un radical hydrocarboné renfermant de 1 à 8 atomes de carbone, X représente le reste d'un cycle pentagonal ou hexagonal éventuellement substitué et éventuellement porteur d'insaturation, le groupement C=A en position 3 représente un groupement oxo, libre ou bloqué sous forme de cétal, un groupement



un groupement C=NOH, un groupement C=NO-alc<sub>3</sub> ou un groupement CH<sub>2</sub>, alc<sub>1</sub>, alc<sub>2</sub> et alc<sub>3</sub> représentant un radical alkyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone ou un groupement aralkyle renfermant de 7 à 15 atomes de carbone et B et C forment ensemble une double liaison ou un pont époxyde.

R<sub>2</sub> représente de préférence un radical alkyle saturé, linéaire ou ramifié, renfermant de 1 à 4 atomes de carbone, par exemple un radical méthyle, éthyle, n-propyle ou butyle.

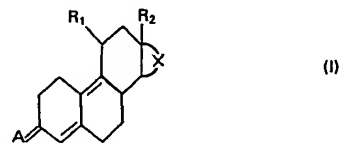
Lorsque alc<sub>1</sub>, alc<sub>2</sub> ou alc<sub>3</sub> représente un radical alkyle, il s'agit de préférence du radical méthyle, éthyle, n-propyle ou isopropyle.

Lorsque alc<sub>1</sub>, alc<sub>2</sub> ou alc<sub>3</sub> représente un radical aralkyle, il s'agit de préférence du radical benzyle.

X représente de préférence le reste d'un cycle pentagonal éventuellement substitué.

L'invention s'étend naturellement aux sels d'addition avec les acides des composés de formule (I'), comme par exemple les sels formés avec les acides chlorhydrique, bromhydrique, nitrique, sulfurique, phosphorique, acétique, formique, propionique, benzoïque, maléique, fumarique, succinique, tartrique, citrique, oxalique, glyoxylique, aspartique, alcane sulfoniques tels que les acides méthane ou éthane sulfoniques, arylsulfoniques, tels que les acides benzène ou paratoluène sulfoniques et arylcarboxyliques.

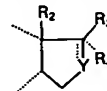
L'invention a notamment pour objet les composés de formule (I'), telle que définie précédemment, répondant à la formule (I):



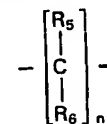
dans laquelle R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, X et A sont définis comme précédemment.

L'invention a plus particulièrement pour objet les composés de formule (I'), pour lesquels R<sub>2</sub> représente un radical méthyle.

L'invention a tout spécialement pour objet les composés de formule (I'), pour lesquels X représente le reste d'un cycle de formule:

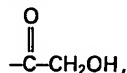


dans lequel R<sub>2</sub> conserve la même signification que précédemment, le trait pointillé en 16-17 symbolise la présence éventuelle d'une double liaison, Y représente un radical



dans lequel n représente le nombre 1 ou 2, R<sub>5</sub> représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone, un radical alkenyle ou alkynyle renfermant de 2 à 8 atomes de carbone, un radical aryle renfermant de 6 à 14 atomes de carbone ou un radical aralkyle renfermant de 7 à 15 atomes de carbone, R<sub>6</sub>, identique ou différent de R<sub>5</sub>, peut prendre l'une des valeurs indiquées pour R<sub>5</sub> et peut également représenter un radical hydroxyle, R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub>, identiques ou différents, représentent soit un atome d'hydrogène, soit un radical OH, Oalc<sub>4</sub>, O-CO-alc<sub>5</sub>, alc<sub>4</sub> et alc<sub>5</sub> représentant un radical alkyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone ou

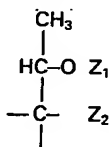
aralkyle renfermant de 7 à 15 atomes de carbone, soit un radical alkényle ou alkynyle renfermant de 2 à 8 atomes de carbone, soit un radical



soit un radical  $-\text{COCH}_2\text{Oalc}_6$ , dans lequel  $\text{alc}_6$  représente un radical alkyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone éventuellement substitué ou un radical aralkyle renfermant de 7 à 15 atomes de carbone, soit un radical  $\text{CO}-\text{CO}_2\text{H}$  ou  $\text{CO}-\text{CO}_2\text{alc}_7$  dans lequel  $\text{alc}_7$  représente un radical alkyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone, soit un radical



dans lequel  $\text{alc}_8$  représente un radical alkyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone ou un radical aralkyle renfermant de 7 à 15 atomes de carbone, soit un radical  $-\text{C}\equiv\text{N}$ , soit  $\text{R}_3$  et  $\text{R}_4$  forment ensemble un radical



dans lequel  $\text{Z}_1$  représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un radical acyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone et  $\text{Z}_2$  un radical alkyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone.

$\text{R}_5$  est de préférence différent de  $\text{R}_6$ .

Lorsque  $\text{R}_5$  ou  $\text{R}_6$  représente un radical alkyle, il s'agit de préférence du radical méthyle ou éthyle.

Lorsque  $\text{R}_5$  ou  $\text{R}_6$  représente un radical alkényle, il s'agit de préférence du radical vinyle, isopropényle ou allyle.

Lorsque  $\text{R}_5$  ou  $\text{R}_6$  représente un radical alkynyle, il s'agit de préférence du radical éthyne ou propynyle.

Lorsque  $\text{R}_5$  ou  $\text{R}_6$  représente un radical aryle ou aralkyle, il s'agit de préférence du radical phényle ou benzyle.

Lorsque  $\text{R}_3$  ou  $\text{R}_4$  représente un radical  $\text{Oalc}_4$  ou  $\text{OCOalc}_5$ ,  $\text{alc}_4$  et  $\text{alc}_5$  représentent de préférence un radical méthyle, éthyle, n-propyle, butyle, pentyle, hexyle ou benzyle.

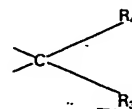
Lorsque  $\text{R}_3$  ou  $\text{R}_4$  représente un radical alkényle, il s'agit de préférence du radical vinyle, isopropényle, allyle ou 2-méthylallyle.

Lorsque  $\text{R}_3$  ou  $\text{R}_4$  représente un radical alkynyle, il s'agit de préférence du radical  $-\text{C}\equiv\text{CH}$ , ou  $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{alc}_9$ ,  $\text{alc}_9$  représentant de préférence un radical méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, isopropényle, butyle, benzyle ou trifluorométhyle.

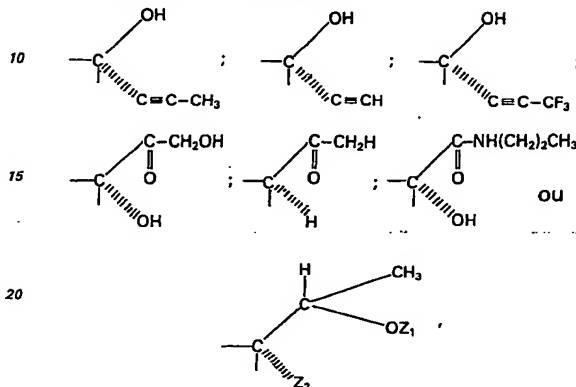
$\text{alc}_6$ ,  $\text{alc}_7$  et  $\text{alc}_8$  représentent de préférence une des valeurs préférentielles de  $\text{alc}_4$  ou  $\text{alc}_5$ .

Les composés préférés sont ceux pour lesquels les radicaux  $\text{R}_3$  et  $\text{R}_4$  sont différents sauf dans le cas où  $\text{R}_3$  et  $\text{R}_4$  représentent chacun un atome d'hydrogène.

Parmi les valeurs préférées du radical



on peut citer les radicaux:



dans lequel  $\text{Z}_1$  représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle renfermant 1 à 8 atomes de carbone ou un radical acyl renfermant de 2 à 8 atomes de carbone, par exemple un radical acétyloxy ou benzoyl et  $\text{Z}_2$  représente un radical alkyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone, par exemple un radical méthyle.

L'invention a notamment pour objet les composés de formule (I') pour lesquels le cycle D ne porte pas d'insaturation éthylénique,  $\text{R}_5$  et  $\text{R}_6$  représentent un atome d'hydrogène et  $n$  est égal à 1, ainsi que les composés pour lesquels  $\text{C}=\text{A}$  représentent un groupement oxo.

L'invention a plus particulièrement pour objet les composés de formule (I') pour lesquels  $\text{R}_1$  représente un radical hydrocarboné renfermant de 1 à 18 atomes de carbone et contenant au moins un atome d'azote.

Parmi ces composés, on peut citer tout spécialement les composés pour lesquels  $\text{R}_1$  représente un radical alkyle primaire, secondaire ou tertiaire, renfermant de 1 à 8 atomes de carbone, comportant un ou plusieurs hétéroatomes choisis dans le groupe constitué par l'oxygène, l'azote et le soufre, dont au moins un atome d'azote, on substitué par un hétérocycle renfermant ou moins un atome d'azote.

Par radical alkyle, on entend de préférence, les radicaux méthyle, éthyle, n-propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, tertiaire, pentyle, hexyle, cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle ou cyclohexyle.

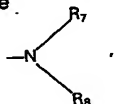
Par hétérocycle renfermant au moins un atome d'azote, on peut citer les radicaux 3,4- ou 2-pyridyle, les radicaux thiazolyle ou pipéridinyle.

On peut également citer comme composés préférés de l'invention, les composés pour lesquels  $\text{R}_1$  représente un radical hétérocyclique comportant au moins un atome d'azote, éventuellement substitué par un radical alkyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone.

Par radical hétérocyclique, on entend de préférence l'un des radicaux mentionnés ci-dessus.

Lorsque  $R_1$  représente un radical hétérocyclique comportant au moins un atome d'azote, substitué par un radical alkyle, il s'agit le plus souvent d'un hétérocycle substitué par un radical méthyle, éthyle ou n-propyle.

Parmi les composés préférés de l'invention, on peut citer également les composés, pour lesquels  $R_1$  représente un radical aryle ou aralkyle portant une fonction amine



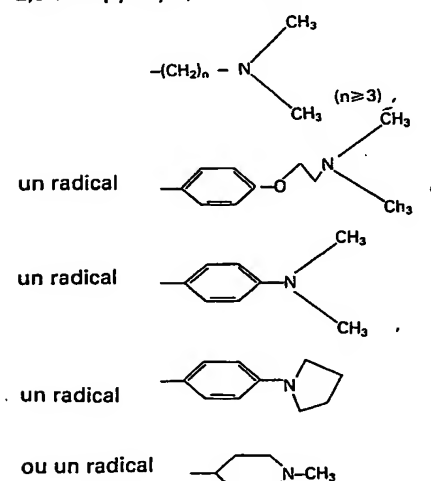
dans laquelle  $R_7$  et  $R_8$  représentent un radical alkyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone, ou un radical alkyle primaire, secondaire ou tertiaire renfermant de 1 à 8 atomes de carbone, comportant un ou plusieurs hétéroatomes choisis dans le groupe constitué par l'oxygène, l'azote et le soufre, dont au moins un atome d'azote, ou substitué par un hétérocycle comportant au moins un atome d'azote.

Par radical alkyle, on entend de préférence l'un des radicaux mentionnés ci-dessus.

Par radical aryle ou aralkyle, on entend de préférence le radical phényle ou benzyle.

Par radical hétérocyclique, on entend de préférence l'un des radicaux hétérocycliques mentionnés ci-dessus.

L'invention a tout spécialement pour objet les composés pour lesquels  $R_1$  représente un radical 2,3 ou 4-pyridyle, un radical



L'invention a également en particulier pour objet les composés pour lesquels  $R_1$  représente un radical



Parmi les composés de l'invention, on peut encore citer les composés dans lesquels  $R_1$  com-

porte un atome d'azote oxydé, ainsi que ceux dans lesquels B et C forment ensemble un pont époxy.

Parmi les composés préférés de l'invention, on peut tout naturellement citer les composés dont la préparation est donnée plus loin dans la partie expérimentale et notamment les composés des exemples, 1, 3, 4, 8, 10, 11, 12, 14, 16, 17, 20, 22, 28 et 29.

Les composés de formule (I') ainsi que leurs sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables sont des produits particulièrement intéressants du point de vue pharmacologique; ils possèdent en particulier une remarquable activité antiglucocorticoïde comme le montrent les résultats des tests joints en annexe.

L'étude des produits sur les récepteurs hormonaux a permis de mettre en évidence des activités progestomimétiques ou anti-progestomimétiques, androgènes ou anti-androgènes.

Les composés de formule (I') ainsi que leurs sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables peuvent donc être utilisés comme médicaments pour lutter principalement contre les effets secondaires des glucocorticoïdes; ils permettent de lutter également contre les troubles dus à une hypersécrétion de glucocorticoïdes et notamment contre le vieillissement en général et plus particulièrement contre l'hypertension, l'athérosclérose, l'ostéoporose, le diabète, l'obésité ainsi que la dépression de l'immunité et l'insomnie.

Les composés de formule (I'), ainsi que leurs sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables, qui possèdent des propriétés antiprogestomimétiques peuvent être utilisés pour préparer des contraceptifs originaux; ils peuvent également être utilisés contre les dérèglements hormonaux et, par ailleurs, ils peuvent présenter un intérêt dans le traitement des cancers hormonodépendants.

Certains composés de formule (I') ainsi que leurs sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables peuvent également présenter des propriétés progestomimétiques et peuvent ainsi être utilisés dans le traitement des aménorrhées, des dysménorrhées et des insuffisances lutéales.

Les composés de formule (I'), ainsi que leurs sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables, qui présentent des propriétés anti-androgènes peuvent être utilisés dans le traitement des hypertrophies et du cancer de la prostate, de l'hyperandrogénie, de l'anémie, de l'hirsutisme et de l'acné.

L'invention a donc pour objet à titre de médicament les composés de formule (I') pharmaceutiquement acceptables, c'est-à-dire non toxiques aux doses utilisées ainsi que leurs sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables.

La posologie utile varie en fonction de l'affection à traiter et de la voie d'administration; elle peut varier par exemple de 10 mg à 1 g et préférentiellement de 100 mg à 1 g par jour chez l'adulte par voie orale.

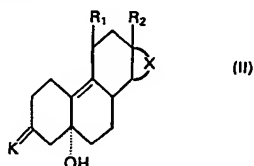
Les nouveaux composés de formule (I') et leurs sels, tels que définis ci-dessus peuvent être employés pour préparer des compositions pharmaceutiques renfermant, à titre de principe actif, l'un au moins desdits composés.

Les composés de formule (I') et leurs sels sont utilisés par voie digestive, parentérale ou locale. Ils peuvent être prescrits sous forme de comprimés, simples ou dragéifiés, de gélules, de granulés, de suppositoires, de préparations injectables, de pommades, de crèmes, de gels, lesquels sont préparés selon les méthodes usuelles.

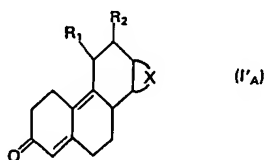
Le ou les principes actifs peuvent y être incorporés à des excipients habituellement employés dans les compositions pharmaceutiques, tels que le talc, la gomme arabique, le lactose, l'amidon, le stéarate de magnésium, le beurre de cacao, les véhicules aqueux ou non, les corps gras d'origine animale ou végétale, les dérivés paraffiniques, les glycols, les divers agents mouillants, dispersants ou émulsifiants, les conservateurs.

L'invention a donc pour objet les compositions pharmaceutiques renfermant comme principe actif au moins un composé de formule (U').

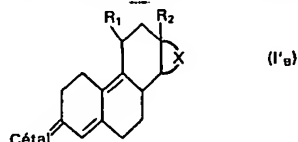
L'invention a également pour objet un procédé de préparation des composés de formule (I'), caractérisé en ce que l'on soumet un composé de formule générale (II)



dans laquelle K représente un groupement cétonique bloqué sous forme de cétal, de thiocétal, d'oxime ou de méthyloxime, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> et X conservent la même signification que précédemment, à l'action d'un agent de déshydratation susceptible de libérer la fonction cétone, pour obtenir un composé de formule (I'A):

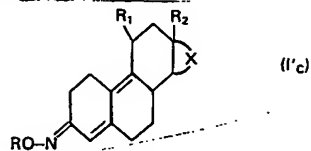


que l'on soumet, le cas échéant, soit à l'action d'un agent de cétalisation pour obtenir le composé de formule (I'a) dans laquelle la fonction cétone en 3 est bloquée sous forme de cétal,

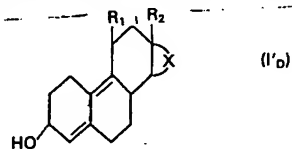


soit à l'action de l'hydroxylamine NH<sub>2</sub>OH libre, ou bloquée sous forme NH<sub>2</sub>-O-alc<sub>3</sub> dans laquelle alc<sub>3</sub> conserve la signification précédente, pour obtenir

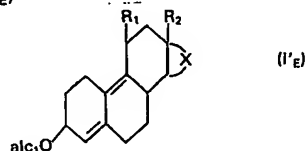
la composé de formule (I'c)



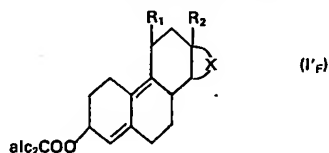
dans laquelle R représente un atome d'hydrogène ou un groupement alc<sub>3</sub>, soit à l'action d'un agent de réduction capable de réduire sélectivement la fonction cétone en 3, pour obtenir le composé de formule (I'd)



que l'on soumet; le cas échéant, ou bien à l'action d'un agent d'éthérification susceptible d'introduire le radical alc<sub>1</sub> pour obtenir un composé de formule (I'e)



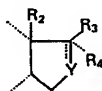
ou bien à l'action d'un agent d'estérification susceptible d'introduire le groupement CO alc<sub>2</sub> dans lequel alc<sub>2</sub> conserve la signification précédente, pour obtenir un composé de formule (I'f)



ou, composé de formule (I'A), que l'on transforme, le cas échéant, selon les méthodes connues, en dérivé pour lequel C=A représente un groupement CH<sub>2</sub> et, composé de formule (I'A), (I'B), (I'C), (I'D), (I'E) ou (I'F) que, le cas échéant, l'on soumet à l'action d'un acide pour obtenir un sel, ou à l'action d'un agent d'oxydation, pour obtenir soit, si le radical R<sub>1</sub> comporte un atome d'azote, un dérivé comportant en 11β un radical dont l'atome d'azote est oxydé et dans lequel les radicaux B et C forment éventuellement un pont époxyde, soit, si le radical R<sub>1</sub> ne comporte pas d'atome d'azote, un dérivé dans lequel les radicaux B et C forment un pont époxyde, et, composé dans lequel à la fois le radical R<sub>1</sub> comporte un atome d'azote oxydé et B et C forment ensemble un pont époxyde que, le cas échéant, l'on réduit sélectivement au niveau de l'atome d'azote oxydé contenu dans le radical R<sub>1</sub> et que, le cas échéant, l'on soumet à l'action d'un acide pour obtenir un sel.

L'invention a plus particulièrement pour objet un procédé de préparation tel que défini précédemment, des produits de formule (I') pour lesquels X

représente le reste d'un cycle de formule:



dans lequel  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ , Y et le trait pointillé en 16-17 sont définis comme précédemment.

Dans un mode de réalisation préféré du procédé, l'agent de déshydratation capable de libérer la fonction cétone est une résine sulfonique (forme acide), par exemple, une résine sulfonique du commerce à support de polystyrène ou à support de polymère styrène/divinylbenzène; mais on peut également utiliser un acide minéral tel que l'acide chlorhydrique ou l'acide sulfurique dans un alcool inférieur ou l'acide perchlorique dans l'acide acétique, ou un acide sulfonique comme l'acide paratoluène sulfonique.

L'agent de cétalisation est de préférence un alcool ou un dialcool en présence d'un acide organique, comme par exemple l'acide oxalique ou l'acide paratoluènesulfonique.

L'agent de réduction de la fonction cétone est de préférence un hydrure de métal alcalin. (Voir à ce sujet l'article de E. R. Walkis dans Chemical society Reviews 1976, Vol. 5, no 1, page 23.)

L'agent d'éthérisation est de préférence un halogénure d'alcyle en présence d'une base.

L'agent d'estérification est de préférence un dérivé d'acide carboxylique, par exemple un chlorure ou un anhydride, en présence d'une base telle que la pyridine.

Il va de soi que lorsque l'un des radicaux  $R_3$  ou  $R_4$  des produits de formule (I') obtenus précédemment représente un radical OH, on peut soumettre ledit radical OH de ces produits de formule (I'), à l'action d'un agent d'éthérisation ou d'estérification.

Cet agent d'éthérisation ou d'estérification est de préférence l'un de ceux qui ont été mentionnés ci-dessus.

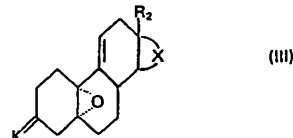
Lorsque  $R_3$  ou  $R_4$  représentent un radical acyloxy en 17, on peut éventuellement saponifier ce groupement acyloxy. L'agent de saponification utilisé est de préférence une base comme la soude, la potasse, l'amidure de potassium ou le t-terbutylate de potassium, la réaction de saponification étant réalisée de préférence au sein d'un alcool inférieur comme le méthanol ou l'éthanol, il peut être également l'acétyleure de lithium dans l'éthylène diamine.

L'agent d'oxydation est de préférence un peroxyde comme l'acide métachloroperoxybenzoïque, l'acide paracétique ou l'acide persulfurique ou encore l'eau oxygénée seule ou en présence d'hexachloro ou d'hexafluoroacétone. Lorsque l'on désire obtenir un composé dans lequel seul l'atome d'azote du radical  $R_1$  est oxydé, on utilise un équivalent d'agent d'oxydation. Lorsque l'on désire obtenir un composé dans lequel, en outre, B et C forment un pont époxyde, on utilise deux équivalents d'agent d'oxydation.

L'agent de réduction sélectif de la fonction N-oxyle est de préférence la triphénylphosphine et

l'on peut opérer par exemple au sein de l'acide acétique.

L'invention a également pour objet un procédé de préparation tel que défini précédemment, caractérisé en ce que le produit de départ de formule (II) est préparé en soumettant un composé de formule (III):

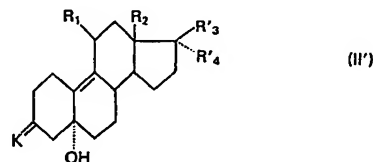


à l'action d'un composé choisi dans le groupe constitué par les composés de formule  $(R_1)_2 Cu Li$ , de formule  $R_1 Mg Hal$  et de formule  $R_1 Li$ , dans laquelle  $R_1$  conserve la même signification que précédemment et Hal représente un atome d'halogène le cas échéant en présence d'halogénure cuivreux pour obtenir le composé de formule (II) correspondant.

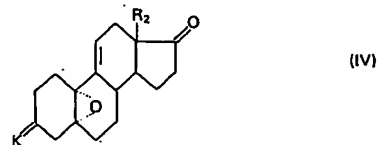
Dans un mode de réalisation préféré du procédé de l'invention:

- la réaction a lieu à la température ambiante,
- on soumet le composé de formule (III) à l'action d'un composé de formule  $R_1 Mg Hal$  en présence de sels cuivreux.

L'invention a également pour objet un procédé de préparation tel que défini précédemment, caractérisé en ce que le produit de départ, répondant à la formule (II'):

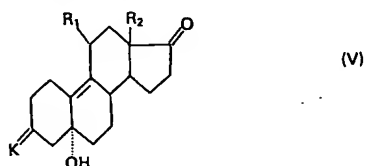


dans lequel  $R_1$ ,  $R_2$  et K sont définis comme précédemment,  $R_3$  représente un radical hydroxy ou un radical  $OR_c$  dans lequel  $R_c$  représente le reste  $alc_4$  d'un groupement éther ou  $COalc_5$  d'un groupement ester,  $alc_4$  et  $alc_5$  étant définis comme précédemment et  $R_4$  représente un atome d'hydrogène ou un radical alkényle ou alkynyle comportant de 2 à 8 atomes de carbone, est préparé en soumettant un composé de formule (IV):



à l'action d'un composé choisi dans le groupe constitué par les composés de formule  $(R_1)_2 Cu Li$ , de formule  $R_1 Mg Hal$  et de formule  $R_1 Li$ , dans laquelle  $R_1$  et Hal sont définis comme précédemment, le cas échéant en présence d'halogénure

cuivreux, pour obtenir le composé de formule (V):



que l'on soumet soit à l'action d'un agent de réduction, pour obtenir le composé 17-hydroxy correspondant, soit à l'action d'un magnésien approprié, pour obtenir le composé 17 $\beta$ -hydroxy 17 $\alpha$ -substitué correspondant, soit à l'action d'un dérivé organométallique tel qu'un lithien ou un dérivé de potassium, pour obtenir le composé 17 $\beta$ -hydroxy 17 $\alpha$ -substitué correspondant, soit a) à l'action d'un agent de cyanuration, pour obtenir le composé 17 $\beta$ -cyano 17 $\alpha$ -hydroxy correspondant, dont on protège la fonction hydroxy, puis b) à l'action d'un dérivé organométallique tel que décrit précédemment, pour obtenir le composé 17 $\beta$ -hydroxy 17 $\alpha$ -substitué correspondant, et que, le cas échéant, l'on soumet l'un ou l'autre des composés 17-hydroxy obtenus ci-dessus, à l'action d'un agent d'estérification ou d'éthérification, et que, le cas échéant, l'on soumet l'un ou l'autre des composés 17-substitués obtenus ci-dessus, dans lesquels le substituant en 17 comporte une triple liaison, à l'action d'un agent de réduction, pour obtenir l'éthylénique correspondant.

Dans un mod de réalisation préféré du procédé de l'invention, la réaction du composé (IV) avec le composé  $R_1$  Mg Hal,  $(R_1)_2$  Cu Li ou  $R_1$  Li est effectuée dans les conditions déjà décrites précédemment.

Les différents réactifs que l'on fait réagir sur le composé de formule (V) sont bien connus dans la

chimie des stéroïdes. La partie expérimentale ci-après, décrit quelques unes des réactions avec le composé de formule (V).

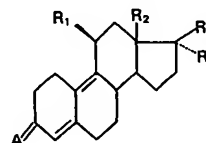
Les composés de formule (II) ainsi que les composés de formule (V) sont des produits chimiques nouveaux.

Les composés de formule (III) et notamment, parmi ceux-ci, les composés de formule (IV), utilisés pour préparer les composés de formule (II) ou (V) sont des produits connus d'une façon générale, qui peuvent être préparés en soumettant les composés  $\Delta^5(10)$ , 9(11) correspondants à l'action d'un agent d'époxydation sélectif de la double liaison 5(10). C'est ainsi que l'on peut soumettre les composés  $\Delta^5(10)$ , 9(11) par exemple à l'action de l'eau oxygénée utilisée en présence d'hexachloroacétone ou d'hexafluoroacétone, selon le procédé décrit et revendiqué dans le brevet français 2423486. Le 3,3-[1,2-éthane diyl bis (oxy)] 17 $\alpha$ -[1-propynyl] estr-9-(11)-èn 5 $\alpha$ ,10 $\alpha$ -époxy 17 $\beta$ -ol est un produit non décrit, dont la préparation est donnée plus loin dans la partie expérimentale.

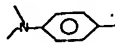
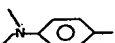
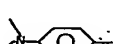







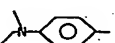
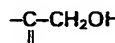
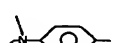
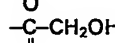


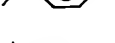
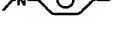
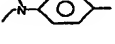
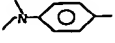
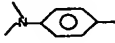
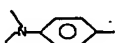

En plus des produits décrits dans les exemples qui illustrent l'invention sans toutefois la limiter, les produits suivants constituent des produits pouvant être obtenus dans le cadre de la présente invention.

dans laquelle les substituants A,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  et  $R_4$  ont les significations suivantes. (Le sigle " signifie que le substituant est le même que celui qui précède).

A) les produits de formule:

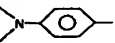
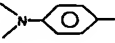
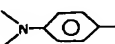
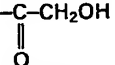
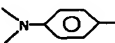
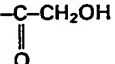
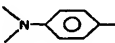
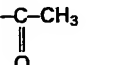
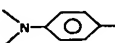
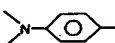
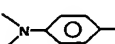
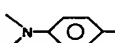
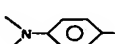
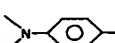
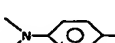
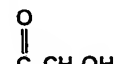
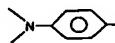
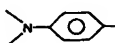
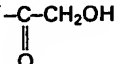
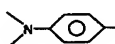
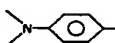
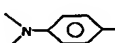
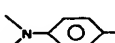
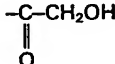
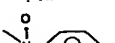
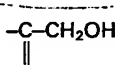



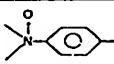
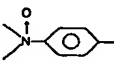
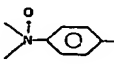
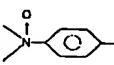
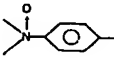
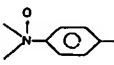
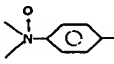
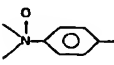
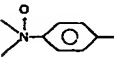
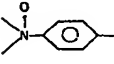
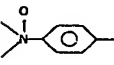
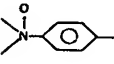
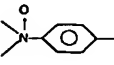
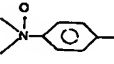
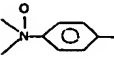
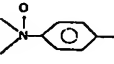


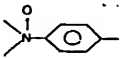
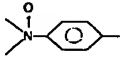
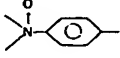
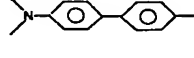
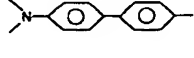
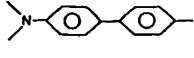
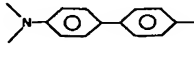
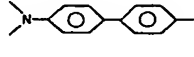
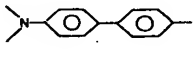
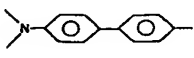
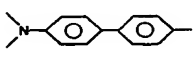
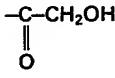
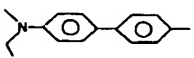
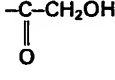
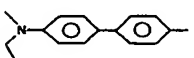
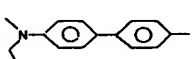
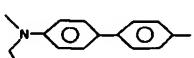
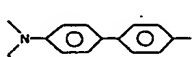
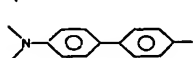
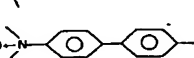
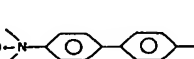
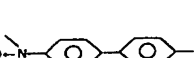
| A        | R <sub>1</sub>  | R <sub>2</sub>                  | R <sub>3</sub>   | R <sub>4</sub>                       |
|----------|---|---------------------------------|--|--------------------------------------|
| O        |    | CH <sub>3</sub>                 | OH   | -C≡C-H                               |
| O        |    | CH <sub>3</sub>                 | OH   | -C≡C-CF <sub>3</sub>                 |
| O        |    | CH <sub>3</sub>                 | OH   | -C≡C-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> |
| O        |    | CH <sub>3</sub>                 | OH   | -CH <sub>2</sub> -C≡C-H              |
| O        |    | CH <sub>3</sub>                 | OH   | -C≡C-SiMe <sub>3</sub>               |
| O        |    | CH <sub>3</sub>                 | -C≡C-H   | OH                                   |
| O        |    | CH <sub>3</sub>                 | -C≡C-SiMe <sub>3</sub>   | OH                                   |
| O        |    | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | OH   | -C≡C-H                               |
| O        |    | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | OH   | -C≡C-CH <sub>3</sub>                 |
| O        |    | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | OH   | -CH <sub>2</sub> -C≡C-H              |
| O        |   | CH <sub>3</sub>                 |  | H                                    |
| O        |  | CH <sub>3</sub>                 |  | OH                                   |
| HO-N=(E) |  | CH <sub>3</sub>                 | OH   | -C≡C-H                               |
| HO-N=(E) |  | CH <sub>3</sub>                 | OH   | -C≡C-CH <sub>3</sub>                 |
| HO-N=(E) |  | CH <sub>3</sub>                 | -C≡C-H   | OH                                   |
| HO-N=(E) |  | CH <sub>3</sub>                 | OH   | -CH <sub>2</sub> -C≡C-H              |
| HO-N=(Z) |  | CH <sub>3</sub>                 | OH   | -C≡C-H                               |
| HO-N=(Z) |  | CH <sub>3</sub>                 | OH   | -C≡C-CH <sub>3</sub>                 |
| HO-N=(Z) |  | CH <sub>3</sub>                 | OH   | -CH <sub>2</sub> -C≡C-H              |
| HO-N=(Z) |  | CH <sub>3</sub>                 | -C≡C-H   | OH                                   |
| O        |  | CH <sub>3</sub>                 | OH   | -C≡C-H                               |

| A        | R <sub>1</sub> | R <sub>2</sub>                  | R <sub>3</sub>         | R <sub>4</sub>                       |
|----------|----------------|---------------------------------|------------------------|--------------------------------------|
| O        |                | CH <sub>3</sub>                 | OH                     | -C≡C-CF <sub>3</sub>                 |
| O        |                | CH <sub>3</sub>                 | OH                     | -CH <sub>2</sub> -C≡C-H              |
| O        |                | CH <sub>3</sub>                 | OH                     | -C≡C-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> |
| O        |                | CH <sub>3</sub>                 | OH                     | -C≡C-Cl                              |
| O        |                | CH <sub>3</sub>                 | OH                     | -C≡C-SiMe <sub>3</sub>               |
| O        |                | CH <sub>3</sub>                 | -C≡C-H                 | OH                                   |
| O        |                | CH <sub>3</sub>                 | -C≡C-SiMe <sub>3</sub> | OH                                   |
| O        |                | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | OH                     | -C≡C-H                               |
| O        |                | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | OH                     | -C≡C-CH <sub>3</sub>                 |
| O        |                | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | OH                     | -CH <sub>2</sub> -C≡C-H              |
| O        |                | CH <sub>3</sub>                 |                        | -H                                   |
| O        |                | CH <sub>3</sub>                 |                        | -OH                                  |
| O        |                | CH <sub>3</sub>                 |                        | -H                                   |
| HO-N=(E) |                | CH <sub>3</sub>                 | -OH                    | -C≡C-H                               |
| HO-N=(E) |                | CH <sub>3</sub>                 | -OH                    | -C≡C-CH <sub>3</sub>                 |
| HO-N=(E) |                | CH <sub>3</sub>                 | -OH                    | -C≡C-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> |
| HO-N=(E) |                | CH <sub>3</sub>                 | -OH                    | -CH <sub>2</sub> -C≡C-H              |
| HO-N=(E) |                | CH <sub>3</sub>                 | -C≡C-H                 | -OH                                  |
| HO-N=(E) |                | CH <sub>3</sub>                 |                        | H                                    |
| HO-N=(Z) |                | CH <sub>3</sub>                 |                        | H                                    |
| HO-N=(Z) |                | CH <sub>3</sub>                 | OH                     | -C≡C-H                               |

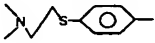
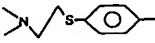
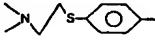
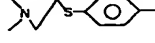
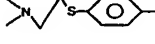
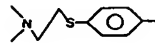
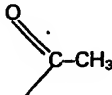
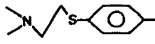
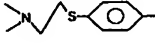
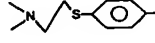
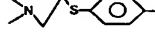
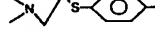
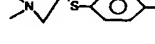
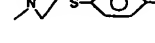
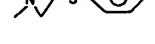
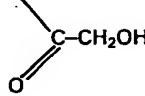
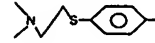
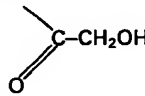
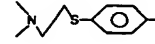
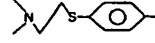
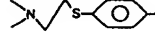
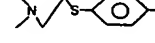
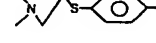
| A        | R <sub>1</sub> | R <sub>2</sub>  | R <sub>3</sub> | R <sub>4</sub>                       |
|----------|----------------|-----------------|----------------|--------------------------------------|
| HO-N=(Z) |                | CH <sub>3</sub> | OH             | -C≡C-CH <sub>3</sub>                 |
| HO-N=(Z) |                | CH <sub>3</sub> | OH             | -C≡C-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> |
| HO-N=(Z) |                | CH <sub>3</sub> | OH             | -CH <sub>2</sub> -C≡C-H              |
| HO-N=(Z) |                | CH <sub>3</sub> | -C≡C-H         | -OH                                  |
| O        |                | CH <sub>3</sub> | -C≡C-H         | -OH                                  |
| O        |                | CH <sub>3</sub> | OH             | -C≡C-H                               |
| O        |                | CH <sub>3</sub> | OH             | -C≡C-CF <sub>3</sub>                 |
| O        |                | CH <sub>3</sub> | OH             | -C≡C-Cl                              |
| O        |                | CH <sub>3</sub> | OH             | -C≡C-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> |
| O        |                | CH <sub>3</sub> | OH             | -CH <sub>2</sub> -C≡C-H              |
| O        |                | CH <sub>3</sub> | OH             | -C≡C-SiMe <sub>3</sub>               |
| O        |                | CH <sub>3</sub> |                | -H                                   |
| HO-N=(E) |                | CH <sub>3</sub> | OH             | -C≡C-H                               |
| HO-N=(E) |                | CH <sub>3</sub> | OH             | -C≡C-CH <sub>3</sub>                 |
| HO-N=(E) |                | CH <sub>3</sub> | OH             | -CH <sub>2</sub> -C≡C-H              |
| HO-N=(E) |                | CH <sub>3</sub> | -C≡C-H         | OH                                   |
| HO-N=(Z) |                | CH <sub>3</sub> | -C≡C-H         | OH                                   |
| HO-N=(Z) |                | CH <sub>3</sub> | OH             | -C≡C-H                               |
| HO-N=(Z) |                | CH <sub>3</sub> | OH             | -C≡C-CH <sub>3</sub>                 |
| HO-N=(Z) |                | CH <sub>3</sub> | OH             | -CH <sub>2</sub> -C≡C-H              |
| O        |                | CH <sub>3</sub> | OH             | -C≡C-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> |

| A        | R <sub>1</sub>  | R <sub>2</sub>                   | R <sub>3</sub>   | R <sub>4</sub>                        |
|----------|---|----------------------------------|--|---------------------------------------|
| O        |    | CH <sub>3</sub>                  | OH   | -C≡C-CF <sub>3</sub>                  |
| O        |    | CH <sub>3</sub>                  | -C≡C-SiMe <sub>3</sub>   | -OH                                   |
| O        |    | CH <sub>3</sub>                  |    | -H                                    |
| O        |    | CH <sub>3</sub>                  |    | -OH                                   |
| O        |    | CH <sub>3</sub>                  |    | -H                                    |
| O        |    | -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | OH   | -C≡C-H                                |
| O        |    | -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | OH   | -C≡C-CH <sub>3</sub>                  |
| O        |    | -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | OH   | -C≡C-Cl                               |
| O        |    | -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | OH   | -C≡C-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> |
| O        |   | -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | OH   | -C≡C-SiMe <sub>3</sub>                |
| O        |  | -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | OH   | -CH <sub>2</sub> -C≡C-H               |
| O        |  | -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> |  | -H                                    |
| HO-N-(E) |  | CH <sub>3</sub>                  | -C≡C-H   | -OH                                   |
| HO-N-(E) |  | CH <sub>3</sub>                  |  | -H                                    |
| HO-N-(E) |  | CH <sub>3</sub>                  | OH   | -CH <sub>2</sub> -C≡C-H               |
| HO-N-(Z) |  | CH <sub>3</sub>                  | OH   | -CH <sub>2</sub> -C≡C-H               |
| HO-N-(Z) |  | CH <sub>3</sub>                  | -C≡C-H   | -OH                                   |
| HO-N-(Z) |  | CH <sub>3</sub>                  |  | -H                                    |
| O        |  | CH <sub>3</sub>                  |  | -H                                    |
| O        |  | CH <sub>3</sub>                  | -C≡C-H   | -OH                                   |

| A        | R <sub>1</sub>  | R <sub>2</sub>  | R <sub>3</sub> | R <sub>4</sub>                        |
|----------|---|-----------------|----------------|---------------------------------------|
| O        |    | CH <sub>3</sub> | OH             | -CH <sub>2</sub> -C≡C-H               |
| O        |    | CH <sub>3</sub> | OH             | -C≡C-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>  |
| O        |    | CH <sub>3</sub> | OH             | -C≡C-CF <sub>3</sub>                  |
| O        |    | CH <sub>3</sub> | OH             | -C≡C-H                                |
| O        |    | CH <sub>3</sub> | OH             | -C≡C-SiMe <sub>3</sub>                |
| HO-N=(E) |    | CH <sub>3</sub> | OH             | -C≡C-H                                |
| HO-N=(E) |    | CH <sub>3</sub> | OH             | -C≡C-CH <sub>3</sub>                  |
| HO-N=(E) |  | CH <sub>3</sub> | OH             | -C≡C-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>  |
| HO-N=(E) |  | CH <sub>3</sub> | OH             | -C≡C-Cl                               |
| HO-N=(E) |  | CH <sub>3</sub> | OH             | -C≡C-SiMe <sub>3</sub>                |
| HO-N=(E) |  | CH <sub>3</sub> | OH             | -CH <sub>2</sub> -C≡C-H               |
| HO-N=(E) |  | CH <sub>3</sub> | -C≡C-H         | -OH                                   |
| HO-N=(Z) |  | CH <sub>3</sub> | -C≡C-H         | -OH                                   |
| HO-N=(Z) |  | CH <sub>3</sub> | OH             | -C≡C-H                                |
| HO-N=(Z) |  | CH <sub>3</sub> | OH             | -C≡C-CH <sub>3</sub>                  |
| HO-N=(Z) |  | CH <sub>3</sub> | OH             | -C≡C-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> |

| A        | R <sub>1</sub>  | R <sub>2</sub>  | R <sub>3</sub>   | R <sub>4</sub>          |
|----------|---|-----------------|--|-------------------------|
| HO-N=(Z) |    | CH <sub>3</sub> | OH   | -C≡C-Cl                 |
| HO-N=(Z) |    | CH <sub>3</sub> | OH   | -C≡C-SiMe <sub>3</sub>  |
| HO-N=(Z) |    | CH <sub>3</sub> | OH   | -CH <sub>2</sub> -C≡C-H |
| O        |    | CH <sub>3</sub> | OH   | -C≡C-H                  |
| O        |    | CH <sub>3</sub> | OH   | -C≡C-CF <sub>3</sub>    |
| O        |    | CH <sub>3</sub> | OH   | -C≡C-CH <sub>3</sub>    |
| O        |    | CH <sub>3</sub> | OH   | -C≡C-Cl                 |
| O        |    | CH <sub>3</sub> | OH   | -CH <sub>2</sub> -C≡C-H |
| O        |   | CH <sub>3</sub> | OH   | -H                      |
| O        |  | CH <sub>3</sub> | -C≡C-H   | -OH                     |
| O        |  | CH <sub>3</sub> |  | -H                      |
| O        |  | CH <sub>3</sub> |  | -H                      |
| O        |  | CH <sub>3</sub> | OH   | -C≡C-H                  |
| O        |  | CH <sub>3</sub> | OH   | -C≡C-CH <sub>3</sub>    |
| O        |  | CH <sub>3</sub> | OH   | -C≡C-Cl                 |
| O        |  | CH <sub>3</sub> | OH   | -CH <sub>2</sub> -C≡C-H |
| O        |  | CH <sub>3</sub> | -C≡C-H   | -OH                     |
| O        |  | CH <sub>3</sub> | -C≡C-H   | -OH                     |
| O        |  | CH <sub>3</sub> | OH   | -C≡C-H                  |
| O        |  | CH <sub>3</sub> | OH   | -C≡C-CF <sub>3</sub>    |

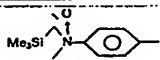
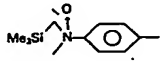
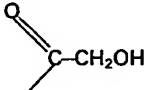
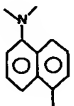

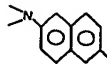
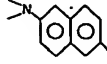
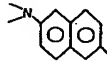
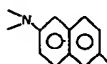
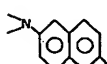
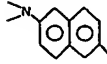
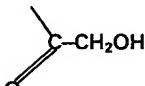
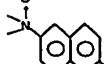
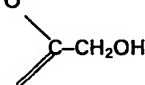
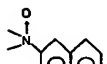
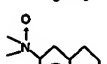
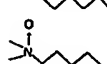
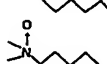
| A | R <sub>1</sub> | R <sub>2</sub>  | R <sub>3</sub> | R <sub>4</sub>          |
|---|----------------|-----------------|----------------|-------------------------|
| O |                | CH <sub>3</sub> | OH             | -C≡C-CH <sub>3</sub>    |
| O |                | CH <sub>3</sub> | OH             | -CH <sub>2</sub> -C≡C-H |
| O |                | CH <sub>3</sub> | OH             | -H                      |
| O |                | CH <sub>3</sub> | OH             | -C≡C-H                  |
| O |                | CH <sub>3</sub> | OH             | -CH <sub>2</sub> -C≡C-H |
| O |                | CH <sub>3</sub> | -C≡C-H         | -OH                     |
| O |                | CH <sub>3</sub> |                | -H                      |
| O |                | CH <sub>3</sub> |                | -H                      |
| O |                | CH <sub>3</sub> | -C≡C-H         | -OH                     |
| O |                | CH <sub>3</sub> | -OH            | -C≡C-H                  |
| O |                | CH <sub>3</sub> | -OH            | -C≡C-CH <sub>3</sub>    |
| O |                | CH <sub>3</sub> | -OH            | -CH <sub>2</sub> -C≡C-H |
| O |                | CH <sub>3</sub> | -OH            | -C≡C-H                  |
| O |                | CH <sub>3</sub> | -OH            | -C≡C-CH <sub>3</sub>    |
| O |                | CH <sub>3</sub> | -OH            | -CH <sub>2</sub> -C≡C-H |
| O |                | CH <sub>3</sub> | -OH            | -C≡C-H                  |
| O |                | CH <sub>3</sub> | -OH            | -C≡C-CH <sub>3</sub>    |
| O |                | CH <sub>3</sub> | -OH            | -CH <sub>2</sub> -C≡C-H |
| O |                | CH <sub>3</sub> | -OH            | -C≡C-H                  |
| O |                | CH <sub>3</sub> | -OH            | -C≡C-CH <sub>3</sub>    |
| O |                | CH <sub>3</sub> | -OH            | -CH <sub>2</sub> -C≡C-H |
| O |                | CH <sub>3</sub> | -OH            | -C≡C-H                  |
| O |                | CH <sub>3</sub> | -OH            | -C≡C-CH <sub>3</sub>    |
| O |                | CH <sub>3</sub> | -OH            | -CH <sub>2</sub> -C≡C-H |
| O |                | CH <sub>3</sub> | -OH            | -C≡C-H                  |
| O |                | CH <sub>3</sub> | -OH            | -C≡C-CH <sub>3</sub>    |
| O |                | CH <sub>3</sub> | -OH            | -CH <sub>2</sub> -C≡C-H |
| O |                | CH <sub>3</sub> | -OH            | -C≡C-H                  |
| O |                | CH <sub>3</sub> | -OH            | -C≡C-CH <sub>3</sub>    |
| O |                | CH <sub>3</sub> | -OH            | -CH <sub>2</sub> -C≡C-H |
| O |                | CH <sub>3</sub> | -OH            | -C≡C-H                  |
| O |                | CH <sub>3</sub> | -OH            | -C≡C-CH <sub>3</sub>    |
| O |                | CH <sub>3</sub> | -OH            | -CH <sub>2</sub> -C≡C-H |
| O |                | CH <sub>3</sub> | -OH            | -C≡C-H                  |
| O |                | CH <sub>3</sub> | -OH            | -C≡C-CH <sub>3</sub>    |
| O |                | CH <sub>3</sub> | -OH            | -CH <sub>2</sub> -C≡C-H |
| O |                | CH <sub>3</sub> | -OH            | -C≡C-H                  |
| O |                | CH <sub>3</sub> | -OH            | -C≡C-CH <sub>3</sub>    |
| O |                | CH <sub>3</sub> | -OH            | -CH <sub>2</sub> -C≡C-H |
| O |                | CH <sub>3</sub> | -OH            | -C≡C-H                  |
| O |                | CH <sub>3</sub> | -OH            | -C≡C-CH <sub>3</sub>    |
| O |                | CH <sub>3</sub> | -OH            | -CH <sub>2</sub> -C≡C-H |
| O |                | CH <sub>3</sub> | -OH            | -C≡C-H                  |
| O |                | CH <sub>3</sub> | -OH            | -C≡C-CH <sub>3</sub>    |
| O |                | CH <sub>3</sub> | -OH            | -CH <sub>2</sub> -C≡C-H |
| O |                | CH <sub>3</sub> | -OH            | -C≡C-H                  |
| O |                | CH <sub>3</sub> | -OH            | -C≡C-CH <sub>3</sub>    |
| O |                | CH <sub>3</sub> | -OH            | -CH <sub>2</sub> -C≡C-H |
| O |                | CH <sub>3</sub> | -OH            | -C≡C-H                  |
| O |                | CH <sub>3</sub> | -OH            | -C≡C-CH <sub>3</sub>    |
| O |                | CH <sub>3</sub> | -OH            | -CH <sub>2</sub> -C≡C-H |
| O |                | CH <sub>3</sub> | -OH            | -C≡C-H                  |
| O |                | CH <sub>3</sub> | -OH            | -C≡C-CH <sub>3</sub>    |
| O |                | CH <sub>3</sub> | -OH            | -CH <sub>2</sub> -C≡C-H |
| O |                | CH <sub>3</sub> | -OH            | -C≡C-H                  |
| O |                | CH <sub>3</sub> | -OH            | -C≡C-CH <sub>3</sub>    |
| O |                | CH <sub>3</sub> | -OH            | -CH <sub>2</sub> -C≡C-H |
| O |                | CH <sub>3</sub> | -OH            | -C≡C-H                  |
| O |                | CH <sub>3</sub> | -OH            | -C≡C-CH <sub>3</sub>    |
| O |                | CH <sub>3</sub> | -OH            | -CH <sub>2</sub> -C≡C-H |
| O |                | CH <sub>3</sub> | -OH            | -C≡C-H                  |
| O |                | CH <sub>3</sub> | -OH            | -C≡C-CH <sub>3</sub>    |
| O |                | CH <sub>3</sub> | -OH            | -CH <sub>2</sub> -C≡C-H |
| O |                | CH <sub>3</sub> | -OH            | -C≡C-H                  |
| O |                | CH <sub>3</sub> | -OH            | -C≡C-CH <sub>3</sub>    |
| O |                | CH <sub>3</sub> | -OH            | -CH <sub>2</sub> -C≡C-H |
| O |                | CH <sub>3</sub> | -OH            | -C≡C-H                  |
| O |                | CH <sub>3</sub> | -OH            | -C≡C-CH <sub>3</sub>    |
| O |                | CH <sub>3</sub> | -OH            | -CH <sub>2</sub> -C≡C-H |
| O |                | CH <sub>3</sub> | -OH            | -C≡C-H                  |
| O |                | CH <sub>3</sub> | -OH            | -C≡C-CH <sub>3</sub>    |
| O |                | CH <sub>3</sub> | -OH            | -CH <sub>2</sub> -C≡C-H |
| O |                | CH <sub>3</sub> | -OH            | -C≡C-H                  |
| O |                | CH <sub>3</sub> | -OH            | -C≡C-CH <sub>3</sub>    |
| O |                | CH <sub>3</sub> | -OH            | -CH <sub>2</sub> -C≡C-H |
| O |                | CH <sub>3</sub> | -OH            | -C≡C-H                  |
| O |                | CH <sub>3</sub> | -OH            | -C≡C-CH <sub>3</sub>    |
| O |                | CH <sub>3</sub> | -OH            | -CH <sub>2</sub> -C≡C-H |
| O |                | CH <sub>3</sub> | -OH            | -C≡C-H                  |
| O |                | CH <sub>3</sub> | -OH            | -C≡C-CH <sub>3</sub>    |
| O |                | CH <sub>3</sub> | -OH            | -CH <sub>2</sub> -C≡C-H |
| O |                | CH <sub>3</sub> | -OH            | -C≡C-H                  |
| O |                | CH <sub>3</sub> | -OH            | -C≡C-CH <sub>3</sub>    |
| O |                | CH <sub>3</sub> | -OH            | -CH <sub>2</sub> -C≡C-H |
| O |                | CH <sub>3</sub> | -OH            | -C≡C-H                  |
| O |                | CH <sub>3</sub> | -OH            | -C≡C-CH <sub>3</sub>    |
| O |                | CH <sub>3</sub> | -OH            | -CH <sub>2</sub> -C≡C-H |
| O |                | CH <sub>3</sub> | -OH            | -C≡C-H                  |
| O |                | CH <sub>3</sub> | -OH            | -C≡C-CH <sub>3</sub>    |
| O |                | CH <sub>3</sub> | -OH            | -CH <sub>2</sub> -C≡C-H |
| O |                | CH <sub>3</sub> | -OH            | -C≡C-H                  |
| O |                | CH <sub>3</sub> | -OH            | -C≡C-CH <sub>3</sub>    |
| O |                | CH <sub>3</sub> | -OH            | -CH <sub>2</sub> -C≡C-H |
| O |                | CH <sub>3</sub> | -OH            | -C≡C-H                  |
| O |                | CH <sub>3</sub> | -OH            | -C≡C-CH <sub>3</sub>    |
| O |                | CH <sub>3</sub> | -OH            | -CH <sub>2</sub> -C≡C-H |
| O |                | CH <sub>3</sub> | -OH            | -C≡C-H                  |
| O |                | CH <sub>3</sub> | -OH            | -C≡C-CH <sub>3</sub>    |
| O |                | CH <sub>3</sub> | -OH            | -CH <sub>2</sub> -C≡C-H |
| O |                | CH <sub>3</sub> | -OH            | -C≡C-H                  |
| O |                | CH <sub>3</sub> | -OH            | -C≡C-CH <sub>3</sub>    |
| O |                | CH <sub>3</sub> | -OH            | -CH <sub>2</sub> -C≡C-H |
| O |                | CH <sub>3</sub> | -OH            | -C≡C-H                  |
| O |                | CH <sub>3</sub> | -OH            | -C≡C-CH <sub>3</sub>    |
| O |                | CH <sub>3</sub> | -OH            | -CH <sub>2</sub> -C≡C-H |
| O |                | CH <sub>3</sub> | -OH            | -C≡C-H                  |
| O |                | CH <sub>3</sub> | -OH            | -C≡C-CH <sub>3</sub>    |
| O |                | CH <sub>3</sub> | -OH            | -CH <sub>2</sub> -C≡C-H |
| O |                | CH <sub>3</sub> | -OH            | -C≡C-H                  |
| O |                | CH <sub>3</sub> | -OH            | -C≡C-CH <sub>3</sub>    |
| O |                | CH <sub>3</sub> | -OH            | -CH <sub>2</sub> -C≡C-H |
| O |                | CH <sub>3</sub> | -OH            | -C≡C-H                  |
| O |                | CH <sub>3</sub> | -OH            | -C≡C-CH <sub>3</sub>    |
| O |                | CH <sub>3</sub> | -OH            | -CH <sub>2</sub> -C≡C-H |
| O |                | CH <sub>3</sub> | -OH            | -C≡C-H                  |
| O |                | CH <sub>3</sub> | -OH            | -C≡C-CH <sub>3</sub>    |
| O |                | CH <sub>3</sub> | -OH            | -CH <sub>2</sub> -C≡C-H |
| O |                | CH <sub>3</sub> | -OH            | -C≡C-H                  |
| O |                | CH <sub>3</sub> | -OH            | -C≡C-CH <sub>3</sub>    |
| O |                | CH <sub>3</sub> | -OH            | -CH <sub>2</sub> -C≡C-H |
| O |                | CH <sub>3</sub> | -OH            | -C≡C-H                  |
| O |                | CH <sub>3</sub> | -OH            | -C≡C-CH <sub>3</sub>    |
| O |                | CH <sub>3</sub> | -OH            | -CH <sub>2</sub> -C≡C-H |
| O |                | CH <sub>3</sub> | -OH            | -C≡C-H                  |
| O |                | CH <sub>3</sub> | -OH            | -C≡C-CH <sub>3</sub>    |
| O |                | CH <sub>3</sub> | -OH            | -CH <sub>2</sub> -C≡C-H |
| O |                | CH <sub>3</sub> | -OH            | -C≡C-H                  |
| O |                | CH <sub>3</sub> | -OH            | -C≡C-CH <sub>3</sub>    |
| O |                | CH <sub>3</sub> | -OH            | -CH <sub>2</sub> -C≡C-H |
| O |                | CH <sub>3</sub> | -OH            | -C≡C-H                  |
| O |                | CH <sub>3</sub> | -OH            | -C≡C-CH <sub>3</sub>    |
| O |                | CH <sub>3</sub> | -OH            | -CH <sub>2</sub> -C≡C-H |
| O |                | CH <sub>3</sub> | -OH            | -C≡C-H                  |
| O |                | CH <sub>3</sub> | -OH            | -C≡C-CH <sub>3</sub>    |
| O |                | CH <sub>3</sub> | -OH            | -CH <sub>2</sub> -C≡C-H |
| O |                | CH <sub>3</sub> | -OH            | -C≡C-H                  |
| O |                | CH <sub>3</sub> | -OH            | -C≡C-CH <sub>3</sub>    |
| O |                | CH <sub>3</sub> | -OH            | -CH <sub>2</sub> -C≡C-H |
| O |                | CH <sub>3</sub> | -OH            | -C≡C-H                  |
| O |                | CH <sub>3</sub> | -OH            | -C≡C-CH <sub>3</sub>    |
| O |                | CH <sub>3</sub> | -OH            | -CH <sub>2</sub> -C≡C-H |
| O |                | CH <sub>3</sub> | -OH            | -C≡C-H                  |
| O |                | CH <sub>3</sub> | -OH            | -C≡C-CH <sub>3</sub>    |
| O |                | CH <sub>3</sub> | -OH            | -CH <sub>2</sub> -C≡C-H |
| O |                | CH <sub>3</sub> | -OH            | -C≡C-H                  |
| O |                | CH <sub>3</sub> | -OH            | -C≡C-CH <sub>3</sub>    |
| O |                | CH <sub>3</sub> | -OH            | -CH <sub>2</sub> -C≡C-H |
| O |                | CH <sub>3</sub> | -OH            | -C≡C-H                  |
| O |                | CH <sub>3</sub> | -OH            | -C≡C-CH <sub>3</sub>    |
| O |                | CH <sub>3</sub> | -OH            | -CH <sub>2</sub> -C≡C-H |
| O |                | CH <sub>3</sub> | -OH            | -C≡C-H                  |
| O |                | CH <sub>3</sub> | -OH            | -C≡C-CH <sub>3</sub>    |
| O |                | CH <sub>3</sub> | -OH            | -CH <sub>2</sub> -C≡C-H |
| O |                | CH <sub>3</sub> | -OH            | -C≡C-H                  |
| O |                | CH <sub>3</sub> | -OH            | -C≡C-CH <sub>3</sub>    |
| O |                | CH <sub>3</sub> | -OH            | -CH <sub>2</sub> -C≡C-H |
| O |                | CH <sub>3</sub> | -OH            | -C≡C-H                  |
| O |                | CH <sub>3</sub> | -OH            | -C≡C-CH <sub>3</sub>    |
| O |                | CH <sub>3</sub> | -OH            | -CH <sub>2</sub> -C≡C-H |
| O |                | CH <sub>3</sub> | -              |                         |

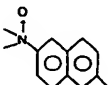
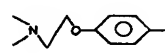
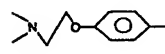
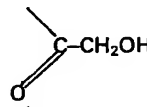
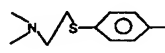
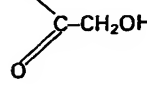
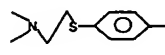
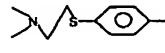
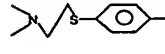
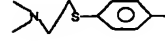
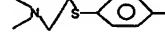
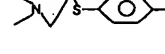
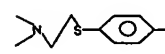
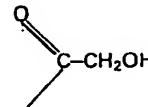
| A        | R <sub>1</sub>  | R <sub>2</sub>  | R <sub>3</sub>   | R <sub>4</sub>                        |
|----------|---|-----------------|--|---------------------------------------|
| O        |    | CH <sub>3</sub> | OH   | -C≡C-CF <sub>3</sub>                  |
| O        |    | CH <sub>3</sub> | OH   | -C≡C-H                                |
| O        |    | CH <sub>3</sub> | OH   | -CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>  |
| O        |    | CH <sub>3</sub> | OH   | -CH <sub>2</sub> -C≡C-H               |
| O        |    | CH <sub>3</sub> | OH   | -CH <sub>2</sub>                      |
| O        |    | CH <sub>3</sub> |    | -CH <sub>3</sub>                      |
| b        |    | CH <sub>3</sub> | OH   | -CH <sub>2</sub> -CN                  |
| HO-N=(E) |    | CH <sub>3</sub> | OH   | -C≡C-H                                |
| HO-N=(E) |    | CH <sub>3</sub> | OH   | -C≡C-CH <sub>3</sub>                  |
| HO-N=(E) |  | CH <sub>3</sub> | OH   | -C≡C-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>  |
| HO-N=(E) |  | CH <sub>3</sub> | OH   | -C≡C-Cl                               |
| HO-N=(E) |  | CH <sub>3</sub> | OH   | -CH <sub>2</sub> -C≡C-                |
| HO-N=(E) |  | CH <sub>3</sub> | -C≡C-H   | -OH                                   |
| HO-N=(E) |  | CH <sub>3</sub> |  | -H                                    |
| HO-N=(Z) |  | CH <sub>3</sub> |  | -H                                    |
| HO-N=(Z) |  | CH <sub>3</sub> | -C≡C-H   | -OH                                   |
| HO-N=(Z) |  | CH <sub>3</sub> | OH   | -C≡C-H                                |
| HO-N=(Z) |  | CH <sub>3</sub> | OH   | -C≡C-CH <sub>3</sub>                  |
| HO-N=(Z) |  | CH <sub>3</sub> | OH   | -C≡C-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> |
| HO-N=(Z) |  | CH <sub>3</sub> | OH   | -C≡C-Cl                               |



| A        | R <sub>1</sub> | R <sub>2</sub>                  | R <sub>3</sub> | R <sub>4</sub>                       |
|----------|----------------|---------------------------------|----------------|--------------------------------------|
| HO-N=(Z) |                | CH <sub>3</sub>                 | OH             | -CH <sub>2</sub> -C≡C-H              |
| O        |                | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | OH             | -C≡C-H                               |
| O        |                | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | OH             | -C≡C-CH <sub>3</sub>                 |
| O        |                | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | OH             | -CH <sub>2</sub> -C≡C-H              |
| O        |                | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | OH             | -CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub> |
| O        |                | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> |                | -CH <sub>3</sub>                     |
| O        |                | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> |                | -H                                   |
| O        |                | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | -C≡C-H         | -OH                                  |
| O        |                | CH <sub>3</sub>                 | OH             | -C≡C-H                               |
| O        |                | CH <sub>3</sub>                 | OH             | -C≡C-CH <sub>3</sub>                 |
| O        |                | CH <sub>3</sub>                 | OH             | -C≡C-Cl                              |
| O        |                | CH <sub>3</sub>                 | OH             | -C≡C-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> |
| O        |                | CH <sub>3</sub>                 | OH             | -CH <sub>2</sub> -C≡C-H              |
| O        |                | CH <sub>3</sub>                 | OH             | -CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub> |
| O        |                | CH <sub>3</sub>                 | -C≡C-H         | -OH                                  |
| O        |                | CH <sub>3</sub>                 |                | -H                                   |
| O        |                | CH <sub>3</sub>                 |                | -CH <sub>3</sub>                     |
| O        |                | CH <sub>3</sub>                 |                | -H                                   |
| O        |                | CH <sub>3</sub>                 |                | -H                                   |

| A | R <sub>1</sub> | R <sub>2</sub>  | R <sub>3</sub>       | R <sub>4</sub>                       |
|---|----------------|-----------------|----------------------|--------------------------------------|
| O |                | CH <sub>3</sub> |                      | -CH <sub>3</sub>                     |
| O |                | CH <sub>3</sub> |                      | -H                                   |
| O |                | CH <sub>3</sub> | -C≡C-H               | -OH                                  |
| O |                | CH <sub>3</sub> | OH                   | -C≡C-H                               |
| O |                | CH <sub>3</sub> | OH                   | -C≡C-CH <sub>3</sub>                 |
| O |                | CH <sub>3</sub> | OH                   | -C≡C-Cl                              |
| O |                | CH <sub>3</sub> | OH                   | -C≡C-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> |
| O |                | CH <sub>3</sub> | OH                   | -CH <sub>2</sub> -C≡C-H              |
| O |                | CH <sub>3</sub> | OH                   | -CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub> |
| O |                | CH <sub>3</sub> | OH                   | -C≡C-H                               |
| O |                | CH <sub>3</sub> | OH                   | -C≡C-CH <sub>3</sub>                 |
| O |                | CH <sub>3</sub> | OH                   | -CH <sub>2</sub> -C≡C-H              |
| O |                | CH <sub>3</sub> | -C≡C-H               | -OH                                  |
| O |                | CH <sub>3</sub> | O                    |                                      |
| O |                | CH <sub>3</sub> | C-CH <sub>2</sub> OH | -H                                   |
| O |                | CH <sub>3</sub> | OH                   | -C≡C-H                               |
| O |                | CH <sub>3</sub> | OH                   | -C≡C-CH <sub>3</sub>                 |
| O |                | CH <sub>3</sub> | OH                   | -CH <sub>2</sub> -C≡C-H              |

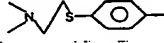

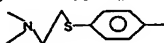
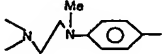
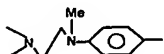
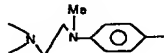
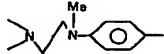
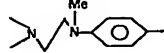
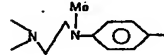
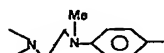
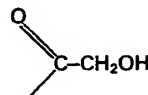
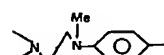
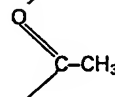
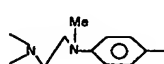
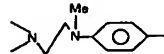
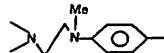
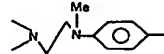
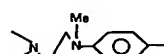
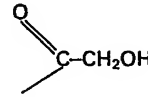
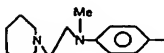
| A | R <sub>1</sub>  | R <sub>2</sub>  | R <sub>3</sub>   | R <sub>4</sub>          |
|---|---|-----------------|--|-------------------------|
| O |    | CH <sub>3</sub> | -C≡C-H   | -OH                     |
| O |    | CH <sub>3</sub> |    | -H                      |
| O |    | CH <sub>3</sub> | OH   | -C≡C-CH <sub>3</sub>    |
| O |    | CH <sub>3</sub> | OH   | -CH <sub>2</sub> -C≡C-H |
| O |    | CH <sub>3</sub> | OH   | -C≡C-H                  |
| O |   | CH <sub>3</sub> | OH   | -C≡C-CH <sub>3</sub>    |
| O |  | CH <sub>3</sub> | OH   | -C≡C-Cl                 |
| O |  | CH <sub>3</sub> | OH   | -CH <sub>2</sub> -C≡C-H |
| O |  | CH <sub>3</sub> | -C≡C-H   | -OH                     |
| O |  | CH <sub>3</sub> |  | -H                      |
| O |  | CH <sub>3</sub> |  | -H                      |
| O |  | CH <sub>3</sub> | -C≡C-H   | -OH                     |
| O |  | CH <sub>3</sub> | -OH  | -C≡C-H                  |
| O |  | CH <sub>3</sub> | -OH  | -C≡C-CH <sub>3</sub>    |
| O |  | CH <sub>3</sub> | -OH  | -C≡C-Cl                 |

| A        | R <sub>1</sub>  | R <sub>2</sub>  | R <sub>3</sub>   | R <sub>4</sub>                       |
|----------|---|-----------------|--|--------------------------------------|
| O        |    | CH <sub>3</sub> | -OH  | -CH <sub>2</sub> -C≡C-H              |
| O        | Me <sub>3</sub> Si CH <sub>2</sub> -  | CH <sub>3</sub> | -OH  | -C≡C-H                               |
| O        | Me <sub>3</sub> Si CH <sub>2</sub> -  | CH <sub>3</sub> | -OH  | -C≡C-CH <sub>3</sub>                 |
| O        | Me <sub>3</sub> Si CH <sub>2</sub> -  | CH <sub>3</sub> | -OH  | -CH <sub>2</sub> -C≡C-H              |
| O        | Me <sub>3</sub> Si CH <sub>2</sub> -  | CH <sub>3</sub> | -C≡C-H   | -OH                                  |
| HO-N=(E) | Me <sub>3</sub> Si CH <sub>2</sub> -  | CH <sub>3</sub> | -C≡C-H   | -OH                                  |
| HO-N=(E) | Me <sub>3</sub> Si CH <sub>2</sub> -  | CH <sub>3</sub> | OH   | -C≡C-H                               |
| HO-N=(E) | Me <sub>3</sub> Si CH <sub>2</sub> -  | CH <sub>3</sub> | OH   | -C≡C-CH <sub>3</sub>                 |
| HO-N=(E) | Me <sub>3</sub> Si CH <sub>2</sub> -  | CH <sub>3</sub> | OH   | -CH <sub>2</sub> -C≡C-H              |
| HO-N=(Z) | Me <sub>3</sub> Si CH <sub>2</sub> -  | CH <sub>3</sub> | -C≡C-H   | -OH                                  |
| HO-N=(Z) | Me <sub>3</sub> Si CH <sub>2</sub> -  | CH <sub>3</sub> | OH   | -C≡C-H                               |
| HO-N=(Z) | Me <sub>3</sub> Si CH <sub>2</sub> -  | CH <sub>3</sub> | OH   | -C≡C-CH <sub>3</sub>                 |
| HO-N=(Z) | Me <sub>3</sub> Si CH <sub>2</sub> -  | CH <sub>3</sub> | OH   | -CH <sub>2</sub> -C≡C-H              |
| O        |  | CH <sub>3</sub> | OH   | -C≡C-CH <sub>3</sub>                 |
| O        |  | CH <sub>3</sub> |  | -H                                   |
| O        |  | CH <sub>3</sub> |  | -H                                   |
| O        |  | CH <sub>3</sub> | OH   | -C≡C-H                               |
| O        |  | CH <sub>3</sub> | OH   | -C≡C-CH <sub>3</sub>                 |
| O        |  | CH <sub>3</sub> | OH   | -CH <sub>2</sub> -C≡C-H              |
| O        |  | CH <sub>3</sub> | OH   | -CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub> |
| O        |  | CH <sub>3</sub> | OH   | -CH <sub>2</sub> CN                  |
| O        |  | CH <sub>3</sub> | -C≡C-H   | -OH                                  |
| O        |  | CH <sub>3</sub> |  | -H                                   |

37

0 057 115

38

| A | R <sub>1</sub>  | R <sub>2</sub>                  | R <sub>3</sub>   | R <sub>4</sub>                       |
|---|---|---------------------------------|--|--------------------------------------|
| O |    | CH <sub>3</sub>                 |    | -CH <sub>3</sub>                     |
| O |    | CH <sub>3</sub>                 | OH   | -H                                   |
| O |    | CH <sub>3</sub>                 | OH   | -C≡C-H                               |
| O |    | CH <sub>3</sub>                 | OH   | -C≡C-CF <sub>3</sub>                 |
| O |    | CH <sub>3</sub>                 | OH   | -C≡C-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> |
| O |    | CH <sub>3</sub>                 | OH   | -C≡C-Cl                              |
| O |    | CH <sub>3</sub>                 | OH   | -CH <sub>2</sub> -C≡C-H              |
| O |   | CH <sub>3</sub>                 | -C≡C-H   | -OH                                  |
| O |  | CH <sub>3</sub>                 |  | -H                                   |
| O |  | CH <sub>3</sub>                 |  | -CH <sub>3</sub>                     |
| O |  | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | OH   | -C≡C-H                               |
| O |  | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | OH   | -C≡C-CH <sub>3</sub>                 |
| O |  | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | OH   | -CH <sub>2</sub> -C≡C-H              |
| O |  | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | -C≡C-H   | -OH                                  |
| O |  | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> |  | -H                                   |
| O |  | CH <sub>3</sub>                 | OH   | -C≡C-H                               |

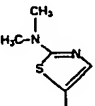
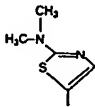
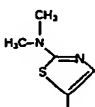
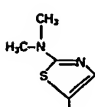
| A | R <sub>1</sub> | R <sub>2</sub>  | R <sub>3</sub> | R <sub>4</sub>                       |
|---|----------------|-----------------|----------------|--------------------------------------|
| 0 |                | CH <sub>3</sub> | OH             | -C≡C-CH <sub>3</sub>                 |
| 0 |                | CH <sub>3</sub> | OH             | -CH <sub>2</sub> -C≡C-H              |
| 0 |                | CH <sub>3</sub> | -C≡C-H         | -OH                                  |
| 0 |                | CH <sub>3</sub> |                | -H                                   |
| 0 |                | CH <sub>3</sub> |                | -H                                   |
| 0 |                | CH <sub>3</sub> | -C≡C-H         | -OH                                  |
| 0 |                | CH <sub>3</sub> | OH             | -C≡C-H                               |
| 0 |                | CH <sub>3</sub> | OH             | -CH <sub>2</sub> -C≡C-H              |
| 0 |                | CH <sub>3</sub> | OH             | -CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub> |
| 0 |                | CH <sub>3</sub> | OH             | -CH <sub>2</sub> CN                  |
| 0 |                | CH <sub>3</sub> | OH             | -C≡C-H                               |
| 0 |                | CH <sub>3</sub> | OH             | -C≡C-CH <sub>3</sub>                 |
| 0 |                | CH <sub>3</sub> | OH             | -CH <sub>2</sub> -C≡C-H              |
| 0 |                | CH <sub>3</sub> | OH             | -CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub> |
| 0 |                | CH <sub>3</sub> | OH             | -CH <sub>2</sub> -CN                 |
| 0 |                | CH <sub>3</sub> | -C≡C-H         | -OH                                  |
| 0 |                | CH <sub>3</sub> | -OH            | -C≡C-H                               |
| 0 |                | CH <sub>3</sub> | -OH            | -C≡C-CH <sub>3</sub>                 |
| 0 |                | CH <sub>3</sub> | -OH            | -CH <sub>2</sub> -C≡C-H              |

41

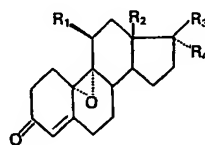
0 057 115

42

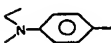

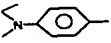


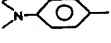
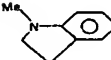
| A | R <sub>1</sub> | R <sub>2</sub>  | R <sub>3</sub>       | R <sub>4</sub>          |
|---|----------------|-----------------|----------------------|-------------------------|
| 0 |                | CH <sub>3</sub> | -C≡C-H               | -OH                     |
| 0 |                | CH <sub>3</sub> | C-CH <sub>2</sub> OH | -H                      |
| 0 |                | CH <sub>3</sub> | O                    | -H                      |
| 0 |                | CH <sub>3</sub> | O                    | -H                      |
| 0 |                | CH <sub>3</sub> | -C≡C-H               | OH                      |
| 0 |                | CH <sub>3</sub> | OH                   | -C≡C-H                  |
| 0 |                | CH <sub>3</sub> | OH                   | -C≡C-CH <sub>3</sub>    |
| 0 |                | CH <sub>3</sub> | OH                   | -CH <sub>2</sub> -C≡C-H |
| 0 |                | CH <sub>3</sub> | OH                   | -H                      |
| 0 |                | CH <sub>3</sub> | OH                   | -CH <sub>3</sub>        |
| 0 |                | CH <sub>3</sub> | OH                   | -C≡C-H                  |
| 0 |                | CH <sub>3</sub> | OH                   | -C≡C-CH <sub>3</sub>    |
| 0 |                | CH <sub>3</sub> | OH                   | -C≡C-CF <sub>3</sub>    |
| 0 |                | CH <sub>3</sub> | OH                   | -CH <sub>2</sub> -C≡C-H |
| 0 |                | CH <sub>3</sub> | -C≡C-H               | -OH                     |
| 0 |                | CH <sub>3</sub> | OH                   | -C≡C-H                  |
| 0 |                | CH <sub>3</sub> | OH                   | -C≡C-CH <sub>3</sub>    |

| A | R <sub>1</sub>  | R <sub>2</sub>  | R <sub>3</sub>       | R <sub>4</sub>          |
|---|---|-----------------|----------------------|-------------------------|
| O |  | CH <sub>3</sub> | OH                   | -C≡C-CF <sub>3</sub>    |
| O |  | CH <sub>3</sub> | OH                   | -CH <sub>2</sub> -C≡C-H |
| O |  | CH <sub>3</sub> | -C≡C-H               | -OH                     |
| O |  | CH <sub>3</sub> | -C≡C-CH <sub>3</sub> | -OH                     |

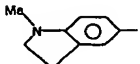
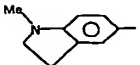
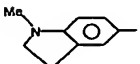
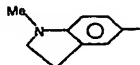
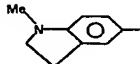
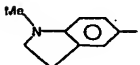
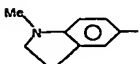
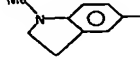
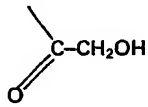
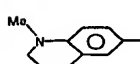
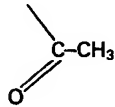
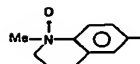
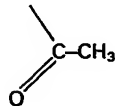
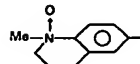
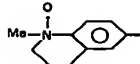
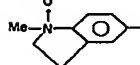
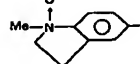
B) Les produits de formule:

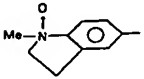
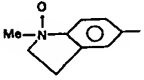
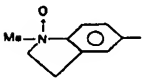



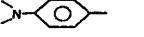

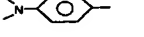







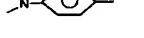


dans laquelle R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> ont les significations suivantes:

| R <sub>1</sub>  | R <sub>2</sub>  | R <sub>3</sub> | R <sub>4</sub>                   |
|---|-----------------|----------------|----------------------------------|
|  | CH <sub>3</sub> | OH             | -C≡C-H                           |
|  | CH <sub>3</sub> | OH             | -C≡C-CH <sub>3</sub>             |
|  | CH <sub>3</sub> | OH             | -C≡C-CF <sub>3</sub>             |
|  | CH <sub>3</sub> | OH             | -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> |
|  | CH <sub>3</sub> | OH             | -CH <sub>2</sub> -C≡C-H          |
|  | CH <sub>3</sub> | -C≡C-H         | -OH                              |
|  | CH <sub>3</sub> | OH             | -C≡C-H                           |



| R <sub>1</sub>  | R <sub>2</sub>  | R <sub>3</sub>  | R <sub>4</sub>                       |
|---|-----------------|---|--------------------------------------|
|    | CH <sub>3</sub> | OH  | -C≡C-CH <sub>3</sub>                 |
|    | CH <sub>3</sub> | OH  | -C≡C-CF <sub>3</sub>                 |
|    | CH <sub>3</sub> | OH  | -C≡C-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> |
|    | CH <sub>3</sub> | OH  | -CH <sub>2</sub> -C≡C-H              |
|    | CH <sub>3</sub> | OH  | -H                                   |
|    | CH <sub>3</sub> | OH  | -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>     |
|    | CH <sub>3</sub> | -C≡C-H  | -OH                                  |
|  | CH <sub>3</sub> |   | -H                                   |
|  | CH <sub>3</sub> |  | -CH <sub>3</sub>                     |
|  | CH <sub>3</sub> |  | -CH <sub>3</sub>                     |
|  | CH <sub>3</sub> | OH  | -C≡C-H                               |
|  | CH <sub>3</sub> | OH  | -C≡C-CH <sub>3</sub>                 |
|  | CH <sub>3</sub> | OH  | -C≡C-CF <sub>3</sub>                 |
|  | CH <sub>3</sub> | OH  | -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>     |

| R <sub>1</sub>  | R <sub>2</sub>  | R <sub>3</sub>  | R <sub>4</sub>                    |
|---|-----------------|---|-----------------------------------|
|    | CH <sub>3</sub> | OH  | -CH <sub>2</sub> -C≡C-H           |
|    | CH <sub>3</sub> | -C≡C-H  | -OH                               |
|    | CH <sub>3</sub> | OH  | H                                 |
|    | CH <sub>3</sub> | $\begin{array}{c} \text{-C-CH}_3 \\    \\ \text{O} \end{array}$ | CH <sub>3</sub>                   |
|    | CH <sub>3</sub> | OH  | -C≡C-H                            |
|    | CH <sub>3</sub> | OH  | -C≡C-CH <sub>3</sub>              |
|    | CH <sub>3</sub> | OH  | -C≡C-CF <sub>3</sub>              |
|    | CH <sub>3</sub> | OH  | -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>  |
|  | CH <sub>3</sub> | OH  | -CH <sub>2</sub> -C≡C-H           |
|  | CH <sub>3</sub> | OH  | -C≡C-H                            |
|  | CH <sub>3</sub> | OH  | -C≡C-CH <sub>3</sub>              |
|  | CH <sub>3</sub> | OH  | -C≡C-CF <sub>3</sub>              |
|  | CH <sub>3</sub> | OH  | -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> |
|  | CH <sub>3</sub> | OH  | -CH <sub>2</sub> -C≡C-H           |
|  | CH <sub>3</sub> | OH  | H                                 |
|  | CH <sub>3</sub> | OH  | CH <sub>3</sub>                   |
|  | CH <sub>3</sub> | -C≡C-H  | OH                                |

On peut également préparer les époxydes correspondant aux autres produits figurant dans la liste A ci-dessus.

#### Exemple 1:

17 $\beta$ -hydroxy 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl)  
11 $\beta$ -(4-pyridyl)estra-4,9-dièn-3-one.

#### Stade A:

11 $\beta$ -(4-pyridyl) 3,3-[1,2-éthanediyl bis(oxy)]  
17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) estr-9-en 5 $\alpha$  17 $\beta$ -diol.

On ajoute à 20°C, 100 cm<sup>3</sup> d'une solution de bromure de 4-chloropyridinyl magnésium dans le tétrahydrofurane (solution 0,5 à 0,6 M préparée à partir de 15 g de 4-chloropyridine et de 6 g de magnésium) dans une solution renfermant 6,16 g de complexe diméthyl sulfure, bromure cuivreux dans 40 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane. On agite 20 minutes à la température ambiante sous atmosphère inerte et ajoute en 10 minutes une solution renfermant 3,7 g de 3,3-[1,2-éthanediyl bis(oxy)] 5 $\alpha$  10 $\alpha$ -époxy 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) estr-9(11)-ène 17 $\beta$ -ol. On agite pendant une heure à la température ambiante et verse dans un mélange d'eau froide et de chlorure d'ammonium. On agite le mélange réactionnel pendant une demi-heure à la température ambiante et extrait à l'éther. On lave avec une solution saturée de chlorure de sodium, on sèche et concentre à sec sous pression réduite. On obtient 6 g d'un produit que l'on chromatographie sur silice en éluant par le mélange chlorure de méthylène-acétone 1-1 contenant 1 pour mille de triéthylamine. On isole ainsi 3,15 g de produit que l'on sèche sous un vide de 0,1 mm de mercure vers 60°C. On obtient ainsi le produit recherché  $\alpha_D = -52^\circ \pm 1,5^\circ$  (c=1% CHCl<sub>3</sub>).

#### Stade B:

17 $\beta$ -hydroxy 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) 11 $\alpha$  (4-pyridyl)  
estra 4,9-dien-3-one.

On agite pendant 3 heures à la température ambiante sous atmosphère inerte une solution renfermant 2,9 g du produit préparé au stade A, 14 cm<sup>3</sup> de méthanol et 7 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique 2 N. On ajoute ensuite une solution renfermant 200 cm<sup>3</sup> d'éther et 90 cm<sup>3</sup> d'une solution saturée de carbonate acide de sodium. On agite pendant 15 minutes à la température ambiante, décante et extrait à l'éther. On lave les extraits avec une solution saturée de chlorure de sodium, puis l'on sèche et concentre à sec sous pression réduite. On obtient 2,3 g d'un produit que l'on chromatographie sur silice en éluant par le mélange chlorure de méthylène-acétone 6-4. On isole 1,7 g de produit que l'on sèche sous pression de 0,1 mm de mercure pendant 24 heures dont 8 heures à 80°C. On obtient ainsi le produit recherché  $[\alpha]_D = +30,5^\circ \pm 1^\circ$  (c=1% CHCl<sub>3</sub>).

De la même manière on a préparé le 17 $\beta$ -hydroxy, 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) 11 $\beta$ -(3-pyridyl) estra 4,9-dien 3-one ( $[\alpha]_D = +14^\circ$  c=1% CHCl<sub>3</sub>) et le 17 $\beta$ -hydroxy 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) 11 $\beta$ -(2-pyridyl) estra-4,9-dièn 3-one ( $[\alpha]_D = -2^\circ$  c=1% CHCl<sub>3</sub>).

#### Exemple 2:

17 $\beta$ -hydroxy 11 $\beta$ [3-(N,N-diméthyl amino) propyl]  
17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) estra-4,9-dien 3-one.

#### Stade A:

11 $\beta$ -[3-(N,N-diméthylamino) propyl]  
3,3-[1,2-éthane diyl bis(oxy)] 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl)  
estr-9-en 5 $\alpha$  17 $\beta$ -diol.

On ajoute en 5 minutes à 0°C 12,33 g de complexe diméthyl sulfure bromure cuivreux dans 141 cm<sup>3</sup> du chlorure de 3-(N,N-diméthylamino) propyl magnésium, (solution 0,85 M préparée à partir de 42 g de chloro 3-N,N-diméthylamino propane et 10,5 g de magnésium. On maintient sous agitation 25 minutes à 0°C et introduit goutte à goutte 3,70 g de 3,3-[1,2-éthanediyl bis(oxy)] 5 $\alpha$  10 $\alpha$ -époxy 17 $\alpha$ -(1-propynyl) estr-9(11)-ène-17 $\beta$ -ol en solution dans 50 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane. On maintient le mélange réactionnel pendant 3 heures à 0°C sous agitation et le verse dans un mélange renfermant 40 g de chlorure d'ammonium et 200 cm<sup>3</sup> d'eau glacée. On agite pendant 15 minutes à la température ambiante, puis extrait à l'éther. On lave avec une solution saturée de chlorure de sodium, on sèche et concentre à sec sous pression réduite. On obtient 4,6 g d'un produit que l'on chromatographie sur silice en éluant avec un mélange chlorure de méthylène-méthanol (8-2). On isole 2,55 g de produit.  $[\alpha]_D = -86^\circ \pm 1,5^\circ$  (c=1% dans le chloroforme).

#### Stade B:

17 $\beta$ -hydroxy 11 $\beta$ [3-(N,N-diméthylamino) propyl]  
17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) estra 4,9-dien-3-one.

On agite à la température ambiante pendant 4 heures sous atmosphère inerte 2,4 g du produit préparé au stade A, 14 cm<sup>3</sup> de méthanol et 7 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique 2 N. On ajoute ensuite 200 cm<sup>3</sup> d'éther isopropylique et 90 cm<sup>3</sup> d'une solution saturée de carbonate acide de sodium. On agite une demi-heure à la température ambiante, décante et extrait à l'éther. On lave avec une solution saturée de chlorure de sodium et sèche. On concentre à sec sous pression réduite et on obtient 1,8 g d'un produit que l'on chromatographie sur silice en éluant par le mélange chloroforme-méthanol 8-2. On obtient ainsi 1,30 g d'un produit que l'on sèche à 30° à 40°C environ sous pression réduite de 0,1 mm de mercure. On obtient ainsi 1,25 g de produit recherché  $[\alpha]_D = -114^\circ + 2,5^\circ$  (c=1% CHCl<sub>3</sub>).

#### Exemple 3:

11 $\beta$ -[4-(N,N-diméthyl amino éthyloxy) phényl]  
17 $\beta$ -hydroxy 17 $\alpha$ -(propy-1-ynyl)  
estra 4,9-dien-3-one.

#### Stade A:

3,3-éthane-diyl bis(oxy) 11 $\beta$ -[4-(N,N-diméthyl amino éthyloxy) phényl] 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl)  
estra-9-en 5 $\alpha$ , 17 $\beta$ -diol.

a) magnésien de 4-(N,N-diméthylamino éthyloxy) bromobenzène.

On introduit goutte à goutte en 45 minutes une solution renfermant 24 g de 4-(N,N-diméthylami-

no éthyloxy) bromobenzène dans 90 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane anhydre. On catalyse la réaction par addition de 0,2 cm<sup>3</sup> de 1,2-dibromoéthane. L'introduction terminée, on agite encore une heure à 25°C. On obtient ainsi une solution 0,7 M que l'on utilise telle quelle.

b) condensation.

On ajoute la solution préparée précédemment dans une solution renfermant 6,16 g de complexe diméthyl sulfure, bromure cuivreux dans 20 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane. On agite 20 minutes à la température ambiante et ajoute, goutte à goutte, en quelques minutes, 3,7 du 3,3-[1,2-éthanediyl bis (oxy)] 5 $\alpha$ , 10 $\alpha$ -époxy 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) estr-9(11)-ène 17 $\beta$ -ol dans 50 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane. On agite ensuite pendant une heure sous atmosphère inerte, puis verse le mélange réactionnel dans une solution renfermant 15 g de chlorure d'ammonium dans 200 cm<sup>3</sup> d'eau glacée. On extrait à l'éther et lave avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium. On sèche et concentre sous pression réduite. On obtient ainsi 18,3 g d'une huile que l'on chromatographie sur alumine, élué au chloroforme et obtient ainsi 4,5 g du produit recherché.  $[\alpha]_D = -44^\circ \pm 1,5^\circ$  (c=1% CHCl<sub>3</sub>).

Stade B:

11 $\beta$ -(4-(N,N-diméthylamino éthyloxy) phényl)  
17 $\beta$ -hydroxy 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl)  
estra 4,9-dien-3-one.

On ajoute 9,5 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique 2 N dans une solution renfermant 4,5 g du produit préparé au stade A dans 20 cm<sup>3</sup> de méthanol. On maintient la solution sous agitation pendant 2 heures à la température ambiante et ajoute 260 cm<sup>3</sup> d'éther et 110 cm<sup>3</sup> d'une solution saturée de carbonate acide de sodium. On maintient sous agitation pendant 15 minutes à la température ambiante, décante et extrait à l'éther. On sèche et on concentre à sec sous pression réduite. On obtient 3,3 g d'un produit que l'on chromatographie sur silice en éluant par le mélange chlorure de méthylène-méthanol (92,5-7,5). On obtient ainsi 1,8 g de produit attendu amorphe.  $[\alpha]_D = +71^\circ$  (c=1% CHCl<sub>3</sub>).

Exemple 4:

17 $\beta$ -hydroxy 11 $\beta$ -(4-diméthylamino phényl)  
17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) estra 4,9-dien 3-one.

Stade A:

11 $\beta$ -(4-diméthylamino phényl) 3,3-[1,2-éthanediyl bis (oxy)] 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) estr 9-en 5 $\alpha$  17 $\beta$ -diol.

On ajoute un solution renfermant 38 m/moles de bromure de p-diméthylamino phényl magnésium dans du tétrahydrofurane à une suspension renfermant 4,1 g de complexe bromure cuivreux-diméthyl sulfure dans 20 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane. On ajoute ensuite 2,45 de 3,3-[1,2-éthanediyl bis (oxy)] 5 $\alpha$ , 10 $\alpha$  époxy 17 $\alpha$ -(propyl-1-ynyl) estr 9(11) ène 17 $\beta$ -ol en solution dans du tétrahydrofurane. On maintient le mélange réactionnel sous agitation pendant 10 minutes, on hydro-

lyse avec 50 cm<sup>3</sup> d'une solution saturée de chlorure d'ammonium. On décante, extrait à l'éther, lave la phase organique à l'eau et la sèche. On évapore les solvants sous pression réduite et l'on obtient 11 g de produit recherché brut que l'on chromatographie sur silice en éluant par le mélange cyclohexane-acétate d'éthyle 6-40. On obtient ainsi 1,8 g du produit recherché (11 $\beta$ ) et 750 mg du produit 11 $\alpha$ . On recristallise dans l'éther d'isopropyle et l'acétate d'éthyle F = 210°C  $[\alpha]_D = -66,5^\circ$  (c=1% CHCl<sub>3</sub>).

Stade B:

17 $\beta$ -hydroxy 11 $\beta$ -(4-diméthylamino phényl)  
17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl estra-4,9-dien-3-one.

On ajoute 2 cm<sup>3</sup> d'une solution d'acide chlorhydrique concentré à une solution renfermant 1,53 g du produit préparé au stade A dans 60 cm<sup>3</sup> de méthanol. On agite 30 minutes à la température ambiante, et ajoute 150 cm<sup>3</sup> d'éther, puis 50 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse de soude N. On agite le milieu réactionnel pendant 15 minutes et l'on décante, sèche la phase organique. On évapore les solvants sous pression réduite et l'on obtient 1,4 g de produit brut que l'on purifie sur silice en éluant par le mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (7-3). On obtient 0,932 g, du produit recherché à F = 150°C  $[\alpha]_D = +138,5^\circ$  (c=0,5% CHCl<sub>3</sub>).

Exemple 5:

17 $\beta$ -hydroxy 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl)  
11 $\beta$ [(4-triméthylsilyl) phényl] estra-4,9-dien-3-one.

Stade A:

11 $\beta$ [(4-triméthylsilyl) phényl] 3,3-[1,2-éthanediyl bis (oxy)] 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) estr-9-en-5 $\alpha$ , 17 $\beta$ -diol.

On ajoute à -30°C sous atmosphère inerte dans 45 cm<sup>3</sup> d'une solution 0,65 M de bromure de 4-triméthylsilyl phényl magnésium dans le tétrahydrofurane, 200 mg de chlorure cuivreux, puis goutte à goutte, en maintenant la température à -20°C, une solution de 3,3 g de 3,3-[1,2-éthanediyl bis (oxy)] 5 $\alpha$ , 10 $\alpha$ -époxy 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) estr 9(11)-en 17 $\beta$ -ol dans 25 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane. Après une heure, on hydrolyse au moyen d'une solution aqueuse de chlorure d'ammonium, extrait à l'éther, sèche et évapore les solvants sous pression réduite. On chromatographie sur silice en éluant par le mélange chlorure de méthylène-acétone (94-6) à 0,1% de triéthylamine. On isole 2,087 g du produit recherché que l'on purifie par recristallisation dans l'éther isopropylique puis dans l'acétate d'éthyle F = 226°C.  $[\alpha]_D = -60^\circ \pm 1,5^\circ$  (c=0,9% CHCl<sub>3</sub>).

Stade B:

17 $\beta$ -hydroxy 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) 11 $\beta$   
[(4-triméthylsilyl) phenyl] estra-4,9-dien-3-one.

On ajoute 1,7 g de résine sulfonique Redex dans une solution renfermant 1,68 g du produit préparé au stade A dans 17 cm<sup>3</sup> d'alcool à 90° bouillant. On chauffe au reflux pendant 30 minutes, essore la résine, la rince au chlorure de méthylène, et éva-

pore le filtrat sous pression réduite. On reprend le résidu ainsi obtenu au chlorure de méthylène, sèche et chasse le solvant sous pression réduite. On chromatographie le résidu obtenu sur silice en éluant par le mélange benzène-acétate d'éthyle (85-15). On obtient ainsi 1,217 g du produit recherché fondant à 212°C.  $[\alpha]_D = +94^\circ$  ( $c=0,9\%$   $\text{CHCl}_3$ ).

De la même manière, on a préparé le 17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl)-11 $\beta$ -[(3-triméthylsilyl)phényl] estra-4,9-dien-3-one.  $[\alpha]_D = +52,5^\circ \pm 2^\circ$  ( $c=1\%$   $\text{CHCl}_3$ ).

#### Préparation:

3,3-[1,2-éthanediyl bis (oxy)] 17 $\alpha$ -(pro-1-ynyl) estr-9(11)-en 5,10-époxy 17 $\beta$ -ol.

#### Stade A:

3,3-[1,2-éthanediyl bis (oxy)] 17 $\alpha$ (prop-1-ynyl) estra 5(10), 9(11)-diène 17 $\beta$ -ol.

On refroidit à 0°C, sous agitation, 207 cm<sup>3</sup> d'une solution de bromure d'éthyle magnésium dans le tétrahydrofurane à 1,15%, on fait barboter pendant 1 heure 30 minutes à 0°C, du propyne gaz préalablement séché sur chlorure de calcium. On laisse revenir à la température ambiante et agite encore 1 heure tout en maintenant le barbotage. On ajoute ensuite à 20-25°C en une demi-heure, une solution renfermant 30 g de 3,3-[1,2-éthanediyl bis (oxy)] estra 5(10) 9(11)-diène 17-one dans 120 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane anhydre et une goutte de triéthylamine anhydre. On agite à température ambiante pendant 2 heures et verse dans un mélange d'eau distillée, de chlorure d'ammonium et de glace. On agite et extrait à l'éther éthylique trois fois. On lave la phase organique à l'eau, le sèche, et la concentre sous pression réduite. Le résidu est séché sous vide. On obtient 35,25 g du produit recherché.

#### Spectre RMN $\text{CDCl}_3$ ppm

|      |  |
|------|--|
| 0,83 | H du méthyle en 18                       |
| 1,85 | H du méthyle en $c \equiv \text{C CH}_3$ |
| 5,65 | H du carbone en 11                       |
| 4    | H de l'éthylène cétal                    |

#### Stade B:

3,3-[1,2-éthylendioxy bis (oxy)] 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) estr 9(11)-en 5 $\alpha$ , 10 $\alpha$ -époxy 17 $\beta$ -ol.

On introduit sous agitation et barbotage d'azote 30 g du produit préparé au stade A dans 150 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène. On refroidit à 0°C puis ajoute en une seule fois 1,8 cm<sup>3</sup> de sesquihydrate d'hexafluoroacétone, puis sous agitation 4,35 cm<sup>3</sup> d'eau oxygénée à 85%. On maintient le mélange réactionnel sous agitation et barbotage d'azote à 0°C pendant 72 heures. On verse ensuite la solution réactionnelle dans un mélange renfermant 250 g de glace et 500 cm<sup>3</sup> de thiosulfate de sodium 0,2 N. On agite quelques instants puis extrait au chlorure de méthylène. On lave la phase organique à l'eau distillée, la sèche sur sulfate de soude en présence de pyridine, puis concentre sous

pression réduite. On sèche le résidu sous pression réduite. On obtient 31,6 g d'un produit que l'on chromatographie sur silice, éluant benzène-acétate d'éthyle 90-10. On obtient ainsi le produit recherché:

#### Spectre RMN $\text{CDCl}_3$ ppm

|      |   |
|------|---|
| 0,82 | H du méthyle en 18                                      |
| 1,83 | H du méthyle du radical $c \equiv \text{C}-\text{CH}_3$ |
| 6,1  | H du carbone en 11                                      |
| 3,92 | H du cétal  |

#### Exemple 6:

17 $\beta$ -éthynyl 17 $\alpha$ -hydroxy 11 $\beta$ -(4-diméthylaminophényl) estra 4,9-diène 3-one.

#### Stade A:

3,3-diméthoxy 5 $\alpha$ -17 $\alpha$ -hydroxy 11 $\beta$ -(4-diméthylaminophényl) 17 $\beta$ -éthynyl estr-9-ène.

On mélange sous gaz inerte 2,8 g de 3,3-diméthoxy 5 $\alpha$ -10 $\alpha$ -époxy 17 $\beta$ -éthynyl 17 $\alpha$ -hydroxy estr-9(11)-ène, 56 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane anhydre et 80 mg de chlorure cuivreux anhydre. On agite pendant 5 minutes à température ambiante puis place dans un bain d'eau glacée et ajoute goutte à goutte 33 cm<sup>3</sup> d'une solution 0,95 M de bromure de (4-diméthylaminophényl) magnésium dans le tétrahydrofurane. On laisse ensuite remonter à température ambiante.

A une suspension du complexe bromure de cuivre-sulfure de diméthyl (6,15 g) dans 30 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane anhydre, on ajoute 63 cm<sup>3</sup> de bromure de (4-diméthylaminophényl) magnésium de façon à ce que la température reste inférieure à 28,5°. On laisse pendant 30 minutes sous agitation, puis ajoute goutte à goutte la solution obtenue ci-dessus. On maintient pendant 18 heures sous agitation à température ambiante, verse dans un solution saturée de chlorure d'ammonium, agite pendant 10 minutes, extrait au chloroforme, lave la phase organique à l'eau, la sèche et évapore le solvant. On chromatographie le résidu sur silice en éluant au mélange éther de pétrole-acétate d'éthyle (1-1) à 0,5 pour mille de triéthylamine, obtient 1,28 g de produit. On purifie à nouveau ce produit par chromatographie sur silice en éluant au même mélange, et obtient 0,84 g de produit attendu.

#### Stade B:

17 $\beta$ -éthynyl 17 $\alpha$ -hydroxy 11 $\beta$ -(4-diméthylaminophényl) estra 4,9-diène-3-one.

On mélange 0,76 g du produit obtenu au stade A avec 15 cm<sup>3</sup> de méthanol et 1,6 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique 2 N. On agite pendant 1 heure et demi puis verse dans une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium, extrait au chloroforme, sèche la phase organique et évapore le solvant. On obtient 0,76 g de produit brut que l'on chromatographie sur silice en éluant au mélange éther de pétrole-acétate d'éthyle (1-1) puis en éluant au mélange éther éthylique-éther de pétrole (3-1).

On obtient 0,435 g de produit attendu, que l'on cristallise dans l'éther isopropylique.  $F = 142^{\circ}\text{C}$ .  $[\alpha]_D = +235,5^{\circ} \pm 4,5^{\circ}$  ( $c=0,45\%$  chloroforme).

Le produit de départ du stade A a été préparé comme suit:

Stade a:

3,3-diméthoxy 17 $\alpha$ -hydroxy 17 $\beta$ -éthynyl  
estra 5(10) 9(11)diène.

On agite pendant 5 minutes à température ambiante un mélange de 16,8 g de 3,3-diméthoxy 17 $\beta$ -hydroxy 17 $\beta$ -éthynyl estra 5(10) 9(11)diène, 175 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane anhydre, 4,35 g de bromure de lithium puis refroidit à  $-60^{\circ}\text{C}$  et ajoute 37 cm<sup>3</sup> d'une solution 1,35 M de butyllithium dans l'hexane. On laisse pendant 30 minutes sous agitation puis ajoute 3,9 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthane sulfonyle et laisse pendant 1 heure à  $-60^{\circ}\text{C}$  sous agitation. On verse ensuite dans 500 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium, agite pendant 10 minutes, extrait au chlorure de méthylène, sèche la phase organique, ajoute 2,5 cm<sup>3</sup> de pyridine puis évapore à sec sous pression réduite à  $0^{\circ}\text{C}$ . On ajoute 75 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane au résidu obtenu, puis 12,5 cm<sup>3</sup> d'eau renfermant 0,75 g de nitrate d'argent. On maintient pendant 18 heures à  $-30^{\circ}\text{C}$ , puis pendant 4 heures à température ambiante. On verse dans 500 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse demi-saturée de chlorure d'ammonium, contenant 5 g de cyanure de sodium. On agite pendant 30 minutes à  $20^{\circ}\text{C}$ , extrait au chloroforme, lave avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, sèche et évapore le solvant. On chromatographie sur silice en éluant au mélange éther de pétrole-acétate d'éthyle (9-1). On obtient 3 g de produit attendu.  $F \sim 150^{\circ}\text{C}$ .  $[\alpha]_D = +125^{\circ} \pm 2,5^{\circ}$  ( $c=1\%$  chloroforme).

Stade b:

3,3-diméthoxy 5 $\alpha$ -10 $\alpha$ -époxy 17 $\beta$ -éthynyl  
17 $\alpha$ -hydroxy estr-9(11)-ène.

On mélange 2,6 g du produit obtenu au stade a, 12 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène et une goutte de pyridine. On refroidit à  $0^{\circ}\text{C}$ , ajoute 0,12 cm<sup>3</sup> d'hexachloroacétone et 0,65 cm<sup>3</sup> d'eau oxygénée (200 volumes). Après une heure sous agitation, on ajoute 13 cm<sup>3</sup> de chloroforme puis poursuit l'agitation pendant 18 heures. On verse dans 100 cm<sup>3</sup> d'une solution saturée de thiosulfate de sodium, agite pendant 10 minutes, extrait au chloroforme, lave la phase organique avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, sèche et évapore le solvant. On obtient 2,8 g de produit attendu, utilisé tel quel pour le stade suivant. (Le produit renferme une faible proportion d'époxide  $\beta$ .)

Exemple 7:

17 $\beta$ -hydroxy 17 $\alpha$ -phényl 11 $\beta$ -(4-diméthylaminophényl) estra 4,9-dièn-3-one.

Stade A:

3,3-[1,2-éthane diyl bis (oxy)] 11 $\beta$ -(4-diméthylaminophényl) estr-9-ène 5 $\alpha$ -hydroxy 17-one.

a) préparation du magnésien.

On mélange sous gaz inerte 29 g de tournure de magnésium et 50 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane anhydre. On introduit en 2 heures et demie en maintenant la température à  $35^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ , un mélange de 200 g de 4-diméthylamino bromo benzène dans 950 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane anhydre. On obtient ainsi une solution 0,8 M de magnésien attendu.

b) addition du magnésien.

On mélange sous gaz inerte 25 g de 3,3-[1,2-éthane diyl bis (oxy)] 5 $\alpha$ -10 $\alpha$ -époxy estr-9(11)-ène 17-one, 500 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane anhydre et 0,757 g de chlorure cuivreux. On refroidit à  $0^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$  et ajoute goutte à goutte en 1 heure 15 minutes 284 cm<sup>3</sup> de la solution de magnésien préparée ci-dessus. On agite ensuite pendant 15 minutes, verse dans une solution saturée de chlorure d'ammonium, extrait à l'acétate d'éthyle, lave la phase organique avec une solution saturée de chlorure d'ammonium puis avec une solution saturée de chlorure de sodium. On sèche la phase organique et évapore à sec sous pression réduite. On obtient 46 g de produit brut que l'on chromatographie sur silice en éluant au mélange éther de pétrole-acétate d'éthyle (1-1) à 1 pour mille de triéthylamine, on obtient 17,76 g de produit attendu.  $F = 178^{\circ}\text{C}$ .

Les fractions impures de produit obtenu sont à nouveau chromatographiées sur silice en éluant au mélange éther de pétrole-acétone (8-2) à 1 pour mille de triéthylamine. On obtient à nouveau 6,35 g de produit attendu.  $F = 176^{\circ}\text{C}$ . Le produit ainsi obtenu est utilisé tel quel pour le stade suivant.

Stade B:

3,3-[1,2-éthane diyl bis (oxy)] 5 $\alpha$ , 17 $\beta$ -dihydroxy  
11 $\beta$ -(4-diméthylaminophényl) 17 $\alpha$ -phényl  
estr-9-ène.

On ajoute en 30 minutes à  $+25^{\circ}\text{C}$  à une solution de 33,3 cm<sup>3</sup> de phényllithium (1,5 M), une solution de 4,51 g du produit obtenu au stade A dans 45,1 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane anhydre. On agite pendant 4 heures à température ambiante, verse dans un solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium, extrait à l'éther, lave la phase organique avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, sèche et évapore le solvant. On obtient 5,6 g de produit brut que l'on chromatographie sur silice en éluant au mélange chlorure de méthylène-acétone (9-1) à 1 pour mille de triéthylamine. On obtient 1,16 g de produit attendu que l'on cristallise dans le mélange chlorure de méthylène-éther isopropylique.  $F = 240^{\circ}\text{C}$ .  $[\alpha]_D = +53^{\circ} \pm 2,5^{\circ}$  ( $c=0,5\%$  chloroforme).

Stade C:

17 $\beta$ -hydroxy 17 $\alpha$ -phényl 11 $\beta$ -(4-diméthylaminophényl) estra 4,9-dièn-3-one.

On mélange sous gaz inerte 1,5 g du produit obtenu au stade B, dans 45 cm<sup>3</sup> de méthanol. On refroidit à  $0^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$  et introduit 3 cm<sup>3</sup> d'acide chlo-

rohydrique 2 N. On agite pendant une heure à 0, +5°C, puis ajoute 90 cm<sup>3</sup> d'éther et 90 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse 0,25 M de bicarbonate de sodium. On agite pendant 5 minutes, décante, extrait à l'éther, lave la phase organique avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, sèche et évapore la solvant. On obtient 1,30 g de produit que l'on purifie par chromatographe sur silice en éluant au mélange éther de pétrole-acétate d'éthyle (1-1). On obtient 0,93 g de produit attendu, que l'on cristallise dans le mélange chlorure de méthylène-éther isopropylique. F = 226°C.  $[\alpha]_D = +151,5^\circ$  (c=0,4% chloroforme).

Le produit de départ du stade A a été préparé comme suit.

On mélange 11,18 g de 3,3-[1,2-éthane diyl bis (oxy)] estr-5(10) 9(11)dièn-17-one et 56 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène, ajoute 2 gouttes de pyridine, refroidit à 0°C et introduit 4,3 cm<sup>3</sup> de sesquihydrate d'hexafluoroacétone, puis ajoute 1,6 cm<sup>3</sup> d'eau oxygénée à 85%. On maintient sous agitation et sous gaz inerte à 0°C pendant 23 heures. On verse ensuite dans un mélange renfermant 200 cm<sup>3</sup> de solution 0,5 M de thiosulfate de sodium et 200 g de glace. On maintient pendant 30 minutes sous agitation puis on extrait au chlorure de méthylène renfermant une trace de pyridine. On lave la phase organique à l'eau, la sèche et évapore le solvant. On obtient 11,4 g de produit attendu, utilisé tel quel pour le stade suivant.

#### Exemple 8:

11 $\beta$ -(4-diméthylaminophényl)  
17 $\beta$ -hydroxy 23-méthyl (17 $\alpha$ ) 19,21-dinorchola-4,9,23-trièn-20-yn-3-one.

#### Stade A:

3,3-[1,2-éthane diyl bis (oxy)] 11 $\beta$ -(4-diméthylaminophényl) 23-méthyl (17 $\alpha$ ) 19,21-dinorchola-9,23-dièn-20-yn -5 $\alpha$ -17 $\beta$ -diol.

On mélange sous gaz inerte 4,5 g de terbutylate de potassium avec 90 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane anhydre. On refroidit à -10°C et ajoute 10,61 cm<sup>3</sup> de 2-méthyl 1-buten 3-yne. On agite pendant 15 minutes à -10°C, puis ajoute en 15 minutes une solution de 4,5 g de produit obtenu au stade A de l'exemple 7, dans 45 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane anhydre. On agite pendant 30 minutes à -10°C puis pendant 4 heures à 0, +5°C. On verse dans 500 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium, extrait à l'acétate d'éthyle, lave la phase organique avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, sèche et évapore à sec. On obtient 5,56 g de produit attendu brut. F = 205°C. Le produit est utilisé tel quel pour la suite de la synthèse.

Le produit brut, chromatographié sur silice en éluant au mélange chlorure de méthylène-acétate d'éthyle (9-1) à 1 pour mille de triéthylamine puis recristallisé dans l'acétate d'éthyle, fond à 215°C.

#### Stade B:

11 $\beta$ -(4-diméthylaminophényl)  
17 $\beta$ -hydroxy 23-méthyl (17 $\alpha$ ) 19,21-dinorchola-4,9,23-trièn-20-yn-3-one.

On mélange sous gaz inerte 5 g du produit obtenu au stade A avec 300 cm<sup>3</sup> de méthanol et 10 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique 2 N. On agite pendant 15 minutes à 20°C, ajoute 300 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène puis 300 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse 0,25 M de bicarbonate de sodium. Après 10 minutes sous agitation, on décante, extrait au chlorure de méthylène, lave la phase organique à l'eau, sèche et évapore à sec. On obtient 4,5 g de produit attendu brut que l'on chromatographie sur silice en éluant au mélange éther de pétrole-acétate d'éthyle (1-1). On obtient après recristallisation du produit dans l'oxyde de diisopropyle, 2,01 g de produit attendu. F = 185°C.  $[\alpha]_D = +88,5^\circ$  (c=1% chloroforme).

#### Exemple 9:

11 $\beta$ -(4-diméthylaminophényl)  
17 $\beta$ -méthoxy 23-méthyl (17 $\alpha$ ) 19,21-dinorchola-4,9,23-trièn-20-yn-3-one.

On mélange sous gaz inerte 4,5 g de tert-butylate de potassium dans 90 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane anhydre. On refroidit la suspension à -10°C puis ajoute, goutte à goutte, 10,61 cm<sup>3</sup> de 2-méthyl 1-butèn-3-yne. On agite pendant 15 minutes à -10°C, puis ajoute en 15 minutes, 4,5 g du produit obtenu au stade A de l'exemple 7, dans 45 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane anhydre. On agite pendant 30 minutes à -10°C, puis pendant 4 heures à 0, +5°C. On ajoute ensuite 7,5 cm<sup>3</sup> d'iodure de méthyle puis maintient pendant 30 minutes sous agitation dans un bain de glace. On verse ensuite le mélange dans 500 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique 0,1 N. On agite pendant 30 minutes à température ambiante, extrait à l'acétate d'éthyle, lave la phase organique par une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium, puis par une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium.

On sèche et évapore le solvant. On chromatographie le résidu sur silice en éluant au mélange chlorure de méthylène-acétate d'éthyle (95-5). On obtient 2,7 g de produit attendu, que l'on recristallise dans le méthanol. F = 105°C.

#### Exemple 10:

21-chloro 17 $\beta$ -hydroxy 11 $\beta$ -(4-diméthylaminophényl) (17 $\alpha$ ) 19-nor pregna-4,9-dièn-20-yn 3-one.

#### Stade A:

21-chloro 3,3[1,2-éthane diyl bis (oxy)]  
11 $\beta$ -(4-diméthylaminophényl) (17 $\alpha$ ) 19-nor pregna-9-èn 20-yn 5 $\alpha$ , 17 $\beta$ -diol.

#### Préparation du lithien.

On mélange sous gaz inerte 77,5 cm<sup>3</sup> d'une solution 1 M de butyllithium dans l'hexane avec 310 cm<sup>3</sup> d'éther éthylique anhydre. On refroidit à 0, +5°C et ajoute en 45 minutes une solution de 7 cm<sup>3</sup> de trichloréthylène dans 28 cm<sup>3</sup> d'éther éthylique anhydre. On agite pendant une heure en laissant revenir la température à 20°C.

#### Condensation.

On refroidit à 0, +5°C le mélange obtenu ci-dessus et y ajoute goutte à goutte, en trente mi-

notes, une solution de 7 g du produit obtenu au stade A de l'exemple 7 dans 70 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofuranne. On agite pendant trente minutes, à 0, +5°C, puis laisse la température revenir à 20°C, verse lentement dans une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium, décante, extrait au chlorure de méthylène, lave la phase organique à l'eau, la sèche et évapore le solvant. On obtient 8,5 g de produit brut (F = 220°C) que l'on introduit dans 42,5 dm<sup>3</sup> d'oxyde de diisopropyle. On agite pendant 30 minutes, essore et obtient 6,38 g de produit attendu. F = 230°C.

On peut purifier le produit par chromatographie sur silice en éluant au mélange benzène-acétate d'éthyle (7-3) à 1 pour mille de triéthylamine. Par dissolution de ce produit dans le chlorure de méthylène et addition d'oxyde de diisopropyle, on obtient un produit cristallisé fondant à 240°C.  $[\alpha]_D = -85,5^\circ \pm 1,5^\circ$  (c=1% chloroforme).

#### Stade B:

21-chloro 17 $\beta$ -hydroxy 11 $\beta$ -(4-diméthylaminophényl) (17 $\alpha$ ) 19-nor pregna-4,9-diène-20-yn-3-one.

On mélange sous gaz inerte 6,38 g du produit obtenu au stade précédent et 191,4 cm<sup>3</sup> d'éthanol à 95%. On ajoute 15 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique 2N, agite pendant 1 heure, ajoute 300 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène puis 200 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse 0,25 M de bicarbonate de sodium. On décante, extrait au chlorure de méthylène, lave la phase organique à l'eau, sèche et évapore le solvant. On obtient 6 g de produit brut que l'on chromatographie sur silice en éluant au mélange benzène-acétate d'éthyle (7-3). On obtient 3,95 g de produit attendu, que l'on cristallise dans l'acétate d'éthyle. F = 240°C.  $[\alpha]_D = +111^\circ \pm 2^\circ$  (c=1% chloroforme).

#### Exemple 11:

N-oxyde du 21-chloro 17 $\beta$ -hydroxy 11 $\beta$ -(4-diméthylaminophényl) (17 $\alpha$ ) 19-nor pregna 4,9-diène-20-yn-3-one.

On mélange sous gaz inerte 1,2 g du produit obtenu à l'exemple 10 dans 24 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène. On refroidit à 0, +5°C et ajoute un mélange de 0,54 g d'acide métachloroperbenzoïque (à 85%) dans 10,8 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène. On agite pendant 1 heure à 0, +5°C, verse dans une solution 0,2 N de thiosulfate de sodium, extrait au chlorure de méthylène, lave la phase organique par une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium puis à l'eau, sèche et évapore le solvant. On obtient 1,3 g de produit brut.

On purifie ce produit par chromatographie sur silice en éluant au mélange chlorure de méthylène-méthanol (7-3). On obtient 1,15 g de produit attendu.  $[\alpha]_D = +47,5^\circ \pm 2,5^\circ$  (c=0,7% chloroforme).

#### Exemple 12:

N-oxyde du 21-chloro 9 $\alpha$ -10 $\alpha$ -époxy 17 $\beta$ -hydroxy 11 $\beta$ -(4-diméthylaminophényl) (17 $\alpha$ ) 19-nor pregn-4-èn-20-yn-3-one.

On dissout 1,18 g de produit obtenu à l'exemple 10 dans 23,6 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène, refroidit à 0, +5°C et ajoute en 15 minutes un mélange de 1,17 g d'acide métachloroperbenzoïque (à 85%) dans 23,4 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène. On agite pendant 2 heures à 20°C, ajoute à nouveau 0,117 g d'acide métachloroperbenzoïque, agite encore pendant 1 heure, verse le mélange dans une solution 0,2 N de thiosulfate de sodium, extrait au chlorure de méthylène, lave la phase organique avec une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium puis à l'eau, sèche et évapore à sec. On obtient 1,14 g de produit brut. F = 220°C.

On purifie le produit par chromatographie sur silice en éluant au mélange chlorure de méthylène-méthanol (8-2) et obtient 1 g de produit attendu. F = 270°C.  $[\alpha]_D = +39,5^\circ \pm 2,5^\circ$  (c=0,5% chloroforme).

#### Exemple 13:

21-chloro 9 $\alpha$ -10 $\alpha$ -époxy 17 $\beta$ -hydroxy 11 $\beta$ -(4-diméthylaminophényl) (17 $\alpha$ ) 19-nor pregn-4-èn-20-yn-3-one.

On mélange sous gaz inerte 0,63 g du produit obtenu à l'exemple 12 avec 6,3 cm<sup>3</sup> d'acide acétique. On ajoute 0,34 g de triphénylphosphine, agite pendant 45 minutes à température ambiante, verse dans l'eau, extrait au chlorure de méthylène, lave la phase organique à l'eau, la sèche et évapore le solvant. On obtient 0,9 g de produit que l'on chromatographie sur silice en éluant au mélange éther de pétrole-acétate d'éthyle (1-1). On recristallise le produit ainsi obtenu dans un mélange chlorure de méthylène-éther isopropylique et obtient 0,346 g de produit attendu. F = 265°C.  $[\alpha]_D = +45^\circ \pm 2^\circ$  (c=0,8% chloroforme).

#### Exemple 14:

17 $\beta$ -hydroxy 11 $\beta$ -(4-diméthylaminophényl) 21-phényl (17 $\alpha$ ) 19-nor-pregna-4,9-diène-20-yn-3-one.

#### Stade A:

21-phényl 3,3-[1,2-éthane diyl bis (oxy)] 11 $\beta$ -(4-diméthylaminophényl) 5 $\alpha$ -17 $\beta$ -dihydroxy (17 $\alpha$ ) 19-nor-pregna-9-èn-20-yn-3-one.

On mélange sous gaz inerte 4,17 g de terbutylate de potassium dans 83 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofuranne anhydre. On agite pendant 5 minutes puis refroidit à -10°C et ajoute goutte à goutte 4,5 cm<sup>3</sup> de phényl acétylène. On agite la suspension pendant 5 minutes puis ajoute goutte à goutte à -10°C, une solution de 4,17 g de produit obtenu au stade A de l'exemple 7 dans 41 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofuranne anhydre. A la fin de l'introduction, on amène la température à 0°C, puis après 1 heure on verse le mélange dans une solution saturée de chlorure d'ammonium. On extrait à l'éther, lave la phase organique à l'aide d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, sèche, concentre à sec et obtient 4,7 g de produit que l'on chromatographie sur silice en éluant au mélange chlorure de méthylène-acétone (95-5). On obtient 3,71 g de produit attendu. F = 168°C.  $[\alpha]_D = 119,5^\circ \pm 2^\circ$  (c=1% chloroforme).



## Stade B:

17 $\beta$ -hydroxy 11 $\beta$ -(4-diméthylaminophényl)  
21-phényl (17 $\alpha$ )

19-nor-pregna-4,9-dièn-20-yn-3-one.

On dissout 3,49 g de produit obtenu comme décrit au stade précédent, dans 68 cm<sup>3</sup> de méthanol puis ajoute 6,3 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique 2 N. Après 30 minutes sous agitation, on verse dans un mélange de 180 cm<sup>3</sup> d'éther éthylique et 90 cm<sup>3</sup> d'une solution 0,25 M de bicarbonate de sodium. On agite pendant 5 minutes, décante, extrait à l'éther, lave les phases organiques avec une solution 0,25 M de bicarbonate de sodium puis avec une solution saturée de chlorure de sodium. On sèche, évapore le solvant et obtient 4,35 g de produit que l'on purifie par chromatographie sur silice en éluant au mélange chlorure de méthylène-acétone (95-5). On obtient 2,13 g de produit attendu, après cristallisation dans l'éther isopropylique.  $[\alpha]_D = +22,5^\circ \pm 1^\circ$  (c=1% chloroforme).

## Exemple 15:

17 $\beta$ -hydroxy 11 $\beta$ -(4-diméthylaminophényl)  
17 $\alpha$ -(propa-1,2-diényl) estra-4,8-dièn-3-one.

## Stade A:

11 $\beta$ -(4-diméthylaminophényl) 3,3-[1,2-éthane diyl bis (oxy)] 17 $\alpha$ -(propa-1,2-diényl) estr-9-èn-5 $\alpha$ -17 $\beta$ -diol et 11 $\beta$ -(4-diméthylaminophényl) 3,3-[1,2-éthane diyl bis (oxy)] 17 $\alpha$ -(prop-2-ynyl) estr-9-èn-5 $\alpha$ -17 $\beta$ -diol.

## Préparation du lithien.

Dans 50 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane anhydre à 0, +5°C, on fait barboter de l'Allène jusqu'à absorption de 2,1 g. On refroidit à -70°C et ajoute en 15 minutes 23,9 cm<sup>3</sup> d'une solution 1,3 M de butyllithium dans l'hexane. On agite le mélange obtenu pendant 15 minutes à -70°C.

## Condensation.

A la solution de lithien obtenue ci-dessus, on ajoute à -70°C en 25 minutes une solution de 3,5 g du produit obtenu au stade A de l'exemple 7 dans 35 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane anhydre. On agite pendant 1 heure à -70°C, verse lentement dans une solution aqueuse saturée glacée, de chlorure d'ammonium. On extrait à l'éther, lave la phase organique avec une solution saturée de chlorure de sodium, sèche et évapore le solvant. On obtient 3,4 g de produit que l'on chromatographie sur silice en éluant au mélange éther de pétrole-acétate d'éthyle (1-1) à 1 pour mille de triéthylamine. On isole ainsi:

a) 1,73 g d'isomère 17 $\alpha$ -(propa-1,2-diényl). F = 178°C.  $[\alpha]_D = -32^\circ \pm 2^\circ$  (c=0,7% chloroforme);

b) 1,5 g d'isomère 17 $\alpha$ -(prop-2-ynyl). F = 150°C.  $[\alpha]_D = -15^\circ \pm 2^\circ$  (c=0,9% chloroforme).

## Stade B:

17 $\beta$ -hydroxy 11 $\beta$ -(4-diméthylaminophényl)  
17 $\alpha$ -(propa-1,2-diényl) estra-4,9-dièn-3-one.

On mélange sous gaz inerte 1,73 g d'isomère 17 $\alpha$ -(propa-1,2-diényl) obtenu au stade A, 51,8 cm<sup>3</sup> d'éthanol à 95% et 3,5 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique

2 N. On agite à 20°C pendant 1 heure, ajoute 50 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène puis 50 cm<sup>3</sup> d'une solution 0,25 M de bicarbonate de sodium; on décante, extrait au chlorure de méthylène, lave à l'eau, sèche et évapore le solvant. On obtient 1,51 g de produit que l'on dissout dans 10 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène à chaud. On y ajoute 15 cm<sup>3</sup> d'éther isopropylique, concentre et laisse au repos. On isole ainsi 1,23 g de produit attendu que l'on cristallise à nouveau dans le mélange chlorure de méthylène-éther isopropylique. On obtient finalement 1,11 g de produit attendu. F = 228°C.  $[\alpha]_D = +139,5^\circ \pm 3^\circ$  (c=0,8% chloroforme).

## Exemple 16:

17 $\beta$ -hydroxy 11 $\beta$ -(4-diméthylaminophényl)  
17 $\alpha$ -(prop-2-ynyl) estra-4,9-dièn-3-one.

On mélange 0,94 g d'isomère 17 $\alpha$ -(prop-2-ynyl) obtenu au stade A de l'exemple 15, 28,2 cm<sup>3</sup> d'éthanol à 95% et 2 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique 2 N. On agite à 20°C pendant 1 heure, ajoute 50 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène et 50 cm<sup>3</sup> d'une solution 0,25 M de bicarbonate de sodium, agite pendant 5 minutes, décante et extrait au chlorure de méthylène. On lave la phase organique à l'eau, la sèche et évapore le solvant. On chromatographie le produit obtenu sur silice en éluant au mélange éther de pétrole-acétate d'éthyle (1-1). On obtient ainsi 0,42 g de produit attendu amorphe.  $[\alpha]_D = +143^\circ \pm 3^\circ$  (c=0,8% chloroforme).

## Exemple 17:

17 $\alpha$ -éthynyl 17 $\beta$ -hydroxy 11 $\beta$ -(4-diméthylaminophényl) estra-4,9-dièn-3-one.

## Stade A:

17 $\beta$ -cyano 11 $\beta$ -(4-diméthylaminophényl)  
3,3-[1,2-éthane diyl bis (oxy)] 17 $\alpha$ -(triméthylsilyloxy) estr-9-èn-5 $\alpha$ -ol.

On ajoute sous gaz inerte à température ambiante, à une suspension de 2,05 g de complexe bromure de cuivre-diméthyl sulfure dans 10 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane anhydre, une solution de 18 m/moles de bromure de (4-diméthylaminophényl) magnésium dans la tétrahydrofurane anhydre, puis on agite pendant 20 minutes et ajoute 20 cm<sup>3</sup> de triéthylamine anhydre. On ajoute ensuite 0,95 g de 17 $\beta$ -cyano 17 $\alpha$ -(triméthylsilyloxy) 3,3-[1,2-éthane diyl bis (oxy)] 5 $\alpha$ -10 $\alpha$ -époxy estr-9-(11)ène en solution dans le tétrahydrofurane anhydre, agite pendant 15 heures à température ambiante, verse dans 50 cm<sup>3</sup> d'une solution saturée de chlorure d'ammonium, décante, extrait à l'éther, lave la phase organique à l'eau, sèche et évapore le solvant. On purifie le résidu par chromatographie sur silice en éluant au mélange benzène-acétate d'éthyle (8-2). On obtient 1,1 g de produit attendu que l'on recristallise dans l'éther isopropylique. F = 247°C.  $[\alpha]_D = -12,5^\circ$  (c=1% chloroforme).

## Stade B:

17 $\alpha$ -éthynyl 3,3-[éthane diyl bis (oxy)]  
11 $\beta$ -(4-diméthylaminophényl)  
estr-9-èn-5 $\alpha$ -17 $\beta$ -diol.

A 0,8 g de produit obtenu au stade A dans 8 cm<sup>3</sup> d'éthylène diamine, on ajoute 1 g de complexe acétyle de lithium éthylène diamine, puis maintient sous agitation et sous gaz inerte à ~50°C pendant 1 heure et demie. On refroidit à 20°C puis verse dans une solution de chlorure d'ammonium. On extrait à l'éther et au chlorure de méthylène. On sèche la phase organique et évapore le solvant. On chromatographie le résidu sur silice en éluant au mélange benzène-acétate d'éthyle (7-3), recristallise le produit obtenu dans l'éther isopropylique et obtient 0,43 g de produit attendu. F = 199°C.  $[\alpha]_D = -43^\circ \pm 1,5^\circ$  (c=1% chloroforme).

#### Stade C:

17 $\alpha$ -éthynyl 17 $\beta$ -hydroxy 11 $\beta$ -(4-diméthylaminophényl) estra-4,9-dièn-3-one.

A une solution de 0,25 g de produit obtenu au stade B, dans 6 cm<sup>3</sup> de méthanol, on ajoute 1 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique 2 N. On agite pendant 40 minutes à 20°C, verse dans de l'eau contenant 2,5 cm<sup>3</sup> d'hydroxyde de sodium 1 N, extrait à l'éther, sèche la phase organique et évapore le solvant. On chromatographie le résidu sur silice en éluant au mélange benzène-acétate d'éthyle (7-3), et obtient 0,25 g de produit attendu.

Analyse: C<sub>28</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>2</sub> (415, 54)

Calculé: C % 80,92 H % 8,00 N % 3,37

Trouvé C % 80,7 H % 8,1 N % 3,1

#### Exemple 18:

17 $\alpha$ -éthynyl 17 $\beta$ -hydroxy 11 $\beta$ -(4-diméthylaminophényl) estra 4,9-dièn-3-one.

#### Stade A:

11 $\beta$ -(4-diméthylaminophényl) 3,3-[1,2-éthane diyl bis (oxy)] 5 $\alpha$ -17 $\beta$ -dihydroxy

17 $\alpha$ -éthynyl estra-9-ène.

On dissout sous gaz inerte 6 g de produit obtenu au stade A de l'exemple 7, dans 180 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane, puis ajoute 12,25 g du complexe acétyle de lithium-éthylène diamine. On porte la température à 55°C, agite pendant 4 heures, refroidit, puis verse dans 600 cm<sup>3</sup> d'une solution saturée glacée de chlorure d'ammonium. On extrait à l'éther, lave la phase organique avec une solution saturée de chlorure de sodium, sèche et évapore le solvant. On purifie le résidu obtenu par chromatographie sur silice en éluant au mélange benzène-acétate d'éthyle (7-3) à 1 pour mille de triéthylamine et obtient 4,5 g de produit attendu que l'on peut recristalliser dans le mélange chlorure de méthylène-oxyde de diisopropyle. F = 202°C.  $[\alpha]_D = -47,5^\circ \pm 1,5^\circ$  (c=1% chloroforme).

#### Stade B:

17 $\alpha$ -éthynyl 17 $\beta$ -hydroxy 11 $\beta$ -(4-diméthylaminophényl) estra 4,9-dièn-3-one.

On mélange 2 g du produit obtenu au stade A dans 50 cm<sup>3</sup> d'éthanol à 95%. On ajoute à la suspension 5 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique 2 N. On maintient sous agitation pendant 1 heure à 20°C, ajoute 100 cm<sup>3</sup> d'éther éthylique puis 100 cm<sup>3</sup> d'une solution 0,25 M de bicarbonate de sodium.

On décante, extrait à l'éther, lave la phase organique avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, sèche et évapore à sec. On chromatographie le résidu sur silice en éluant au mélange éther de pétrole-acétate d'éthyle (6-4) et isole 1,52 g de produit attendu que l'on peut recristalliser dans l'oxyde de diisopropyle. F = 172°C.  $[\alpha]_D^{20} = +182^\circ \pm 2,5^\circ$  (c=1% chloroforme).

#### Exemple 19:

17 $\beta$ -hydroxy 11 $\beta$ -(3-diméthylaminophényl)

17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) estra-4,9-dièn-3-one.

#### Stade A:

11 $\beta$ -(3-diméthylaminophényl) 3,3-[1,2-éthane diyl bis (oxy)] 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) estra-9-èn-5 $\alpha$ -17 $\beta$ -diol.

#### Préparation du magnésien.

On mélange sous gaz inerte 1,46 g de magnésium et 5 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane anhydre. On introduit en 45 minutes en maintenant la température vers 50°C, 10 g de metabromodiméthylaniline dans 45 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane anhydre. (La réaction a été amorcée par addition de dibromométhane.) On maintient pendant 1 heure sous agitation et obtient une solution 0,95 M du magnésien attendu.

#### Condensation.

On mélange sous gaz inerte 3,7 g de 3,3-[1,2-éthylène dioxy bis (oxy)] 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) estra-9(11)-èn-5 $\alpha$ -10 $\alpha$ -époxy 17 $\beta$ -ol, 74 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane anhydre et 99 mg de chlorure cuivreux. On refroidit à 0, +5°C, puis ajoute en 30 minutes 42,2 cm<sup>3</sup> de la solution de magnésien obtenue ci-dessus. On agite pendant 30 minutes à 0, +5°C, verse dans une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium, extrait à l'éther, lave la phase organique avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, sèche et évapore le solvant. On chromatographie le résidu sur silice en éluant au mélange chlorure de méthylène-acétone (9-1) à 1 pour mille de triéthylamine. On obtient 3,5 g de produit attendu. F = 262°C.  $[\alpha]_D = -64^\circ \pm 1,5^\circ$  (c=1% chloroforme).

On isole également 0,66 g de l'isomère 5 $\beta$ OH correspondant. F = 210°C.  $[\alpha]_D = +32,5^\circ \pm 1^\circ$  (c=0,8% chloroforme).

#### Stade B:

17 $\beta$ -hydroxy 11 $\beta$ -(3-diméthylaminophényl)

17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) estra 4,9-dièn-3-one.

On mélange sous gaz inerte 3,3 du produit obtenu au stade A avec 100 cm<sup>3</sup> de méthanol, refroidit à 0, +5°C et ajoute 10 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique 2 N. On agite pendant 1 heure à 0, +5°C, ajoute 200 cm<sup>3</sup> d'oxyde de diéthyle, puis 200 cm<sup>3</sup> d'une solution 0,25 M de bicarbonate de sodium. On agite pendant 5 minutes, décante, extrait à l'oxyde de diéthyle, lave la phase organique avec une solution saturée de chlorure de sodium, sèche et évapore le solvant. On obtient 3 g de produit que l'on chromatographie sur silice en éluant au mélange benzène-acétate d'éthyle (7-3). On isole 1,43 g de produit attendu amorphe.  $[\alpha]_D = +43^\circ \pm 2,5^\circ$  (c=1% chloroforme).

## Exemple 20:

N-oxyde de 17 $\beta$ -hydroxy 11 $\beta$ -(4-diméthylaminophényl) 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) estra 4,9-dièn-3-one.

On mélange 1,5 g de produit obtenu à l'exemple 4, avec 30 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène. On refroidit à 0, +5°C et ajoute en 10 minutes une solution de 0,71 g d'acide métachloroperbenzoïque (à 85%) dans 14,2 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène. On agite à 0, +5°C pendant 1 heure, verse dans 100 cm<sup>3</sup> une solution 0,2 N de thiosulfate de sodium, décante, extrait au chlorure de méthylène, lave la phase organique avec une solution 0,5 M de bicarbonate de sodium, sèche et évapore le solvant. On dissout le résidu dans 20 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène et ajoute 20 cm<sup>3</sup> d'oxyde de diisopropyle. On amorce la cristallisation, laisse au repos, essore les cristaux formés et les sèche. On obtient 1,4 g de produit attendu. F = 210°C.  $[\alpha]_D = +73,5^\circ \pm 2^\circ$  (c=1% chloroforme).

## Exemple 21:

11 $\beta$ -(4-diméthylaminophényl) 17 $\beta$ -hydroxy estra 4,9-dièn-3-one.

On mélange 1 g du produit obtenu au stade A de l'exemple 7 dans 20 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane à 10% d'eau. Après dissolution, on ajoute 106 mg de borohydrure de sodium, agite pendant 1 heure, verse dans 200 cm<sup>3</sup> d'eau, extrait au chlorure de méthylène, lave la phase organique avec une solution saturée de chlorure de sodium, sèche et évapore le solvant. On obtient 1,3 g de produit 5 $\alpha$ -17 $\beta$ -dihydroxy.

On introduit 0,63 g de produit obtenu ci-dessus dans un mélange de 12 cm<sup>3</sup> de méthanol et 2,4 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique 2 N. On agite pendant 1 heure 30 à température ambiante, verse dans une solution de bicarbonate de sodium, extrait à l'éther, lave la phase organique avec une solution saturée de chlorure de sodium, sèche et évapore le solvant. On chromatographie le résidu sur silice en éluant au mélange éther de pétrole-acétate d'éthyle (6-4). On triture le résidu dans l'éther de pétrole, l'essore et obtient 0,38 g de produit attendu. F = 130°C.  $[\alpha]_D = +227^\circ \pm 5^\circ$  (c=0,5% chloroforme).

## Exemple 22:

17 $\beta$ -hydroxy 11 $\beta$ -(4-diméthylaminophényl) 17 $\alpha$ -(prop-2-ényl) estra 4,9-dièn-3-one.

## Stade A:

3,3-[1,2-éthane diyl bis (oxy)]  
11 $\beta$ -(4-diméthylaminophényl) 17 $\alpha$ -(prop-2-ényl)  
estr-9-ène 5 $\alpha$ -17 $\beta$ -diol.

Dans 55,5 cm<sup>3</sup> d'une solution 0,7 M de bromure d'allyl magnésium dans l'éther, on introduit sous gaz inerte à 20°C en 15 minutes, une solution de 3,5 g du produit obtenu au stade A de l'exemple 7 dans 35 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane. On agite à 20°C pendant 1 heure, verse dans une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium, extrait à l'éther, lave la phase organique avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, sèche et évapore le solvant. On dissout le résidu obtenu

dans 10 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène. On y ajoute 15 cm<sup>3</sup> d'oxyde de diisopropyle, concentre, puis laisse au repos. On essore les cristaux formés, les rince à l'oxyde de diisopropyle, les sèche et obtient 2,76 g de produit attendu. F = 198°C.

Analyse: C<sub>31</sub>H<sub>43</sub>NO<sub>4</sub> (493, 69)

Calculé: C % 74,42 H % 8,78 N % 2,83

Trouvé C % 74,0 H % 8,7 N % 2,9

## Stade B:

17 $\beta$ -hydroxy 11 $\beta$ -(4-diméthylaminophényl)  
17 $\alpha$ -(prop-2-ényl) estra 4,9-dièn-3-one.

On met en suspension 2,2 g du produit obtenu au stade A dans 66 cm<sup>3</sup> de méthanol, puis ajoute 4,5 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique 2 N. On agite pendant 30 minutes à 20°C, ajoute 132 cm<sup>3</sup> d'oxyde de diéthyle, puis 132 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse 0,25 M de bicarbonate de sodium. On décante, extrait à l'oxyde de diéthyle, lave avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, sèche et évapore le solvant. On chromatographie le résidu sur silice en éluant au mélange benzène-acétate d'éthyle (7-3), reprend le produit obtenu dans un mélange de 15 cm<sup>3</sup> d'oxyde de diisopropyle et 7,5 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène, concentre puis laisse au repos. On essore et rince à l'oxyde de diisopropyle les cristaux obtenus, et obtient 1,365 g de produit attendu. F = 182°C.  $[\alpha]_D = +206,5^\circ \pm 3^\circ$  (c=1% chloroforme).

## Exemple 23:

17 $\beta$ -hydroxy 11 $\beta$ -[4-(N,N-diméthylaminométhyl)phényl] 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) estra 4,9-dièn-3-one.

## Stade A:

3,3-[1,2-éthane diyl bis (oxy)]  
11 $\beta$ -[4-(N,N-diméthylaminométhyl)phényl]  
17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) estr-9-ène-5 $\alpha$ -17 $\beta$ -diol.

## Préparation du magnésien.

On mélange sous gaz inerte 5,5 g de magnésium et 10 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane anhydre. On introduit en 1 heure 30 minutes en maintenant la température à +45°/+50°C, 42,8 g de 4-(N,N-diméthylaminométhyl) bromobenzène dans 190 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane anhydre. La réaction a été amorcée par addition de dibromoéthane. Après la fin d'introduction, on maintient sous agitation pendant 1 heure. On obtient ainsi la solution de magnésien attendue 0,85 M.

## Addition sur l'époxyde.

On mélange sous gaz inerte 10 g de 3,3-[1,2-éthane diyl bis (oxy)] 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) estr-9, (11)-ène-5 $\alpha$ -10 $\alpha$ -époxy 17 $\beta$ -ol, 200 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane anhydre et 0,27 g de chlorure cuivreux. On refroidit à 0, +5°C et introduit en 1 heure 127 cm<sup>3</sup> de la solution de magnésien préparée ci-dessus. On agite ensuite 15 minutes, verse dans une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium, extrait à l'éther, lave la phase organique avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, sèche et évapore le solvant. On chromatographie le résidu sur silice en éluant au mélange chlorure

de méthylène-méthanol (9-1) à 1 pour mille de triéthylamine. On obtient 10,1 g de produit que l'on cristallise par dissolution dans le chlorure de méthylène et addition de quelques cm<sup>3</sup> de méthanol puis d'oxyde de diisopropyle. Après concentration et maintien au repos pendant 6 heures, on essore le produit obtenu et obtient 7,37 g de produit attendu.  $F = 186^{\circ}\text{C}$ .  $[\alpha]_D = -63^{\circ} \pm 2,5^{\circ}$  ( $c=0,5\%$  chloroforme).

#### Stade B:

17 $\beta$ -hydroxy 11 $\beta$ -[4-(N,N-diméthylaminométhyl)phényl] 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) estra 4,9-dièn-3-one.

On mélange sous gaz inerte 7,37 g du produit obtenu au stade A dans 147,4 cm<sup>3</sup> de méthanol et 15 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique 2 N. On agite à 20°C pendant 1 heure, ajoute 300 cm<sup>3</sup> d'oxyde de diéthyle et 300 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse 0,25 M de bicarbonate de sodium, décante, extrait à l'oxyde de diéthyle, lave la phase organique avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, sèche et évapore le solvant. On recristallise le produit obtenu en le dissolvant dans un mélange d'oxyde de diisopropyle et de chlorure de méthylène, puis en concentrant la solution et en laissant au repos. On essore et sèche les cristaux formés. On obtient ainsi 3,74 g de produit attendu.  $F = 190^{\circ}\text{C}$ .  $[\alpha]_D = +84,5^{\circ} \pm 2^{\circ}$  ( $c=0,8\%$  chloroforme).

#### Exemple 24:

17 $\beta$ -hydroxy 11 $\beta$ -(4-pyrrolidinyl phényl) 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) estra 4,9-dièn-3-one.

#### Stade A:

3,3-[1,2-éthane diyl bis (oxy)] 11 $\beta$ -(4-pyrrolidinyl phényl) 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) estr-9-èn-5 $\alpha$ -17 $\beta$ -diol.

#### Préparation du magnésien.

On mélange sous gaz inerte 4 g de magnésium et 10 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane anhydre. On introduit en 1 heure en maintenant la température à 45-50°C, 34 g de 4-pyrrolidinyl bromo benzène dans 140 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane anhydre. La réaction a été amorcée par addition de dibromoéthane. On obtient ainsi une solution 1 M de magnésien attendu.

#### Condensation sur l'époxyde.

On mélange sous gaz inerte 8 g de 3,3-[1,2-éthane diyl bis (oxy)] 5 $\alpha$ -10 $\alpha$ -époxy 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) estr-9(11)èn-17 $\beta$ -ol, 160 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane anhydre et 216 mg de chlorure cuivreux. On refroidit à 0, +5°C, et introduit en 1 heure 30 minutes 86,4 cm<sup>3</sup> de la solution de magnésien préparée ci-dessus. On agite pendant 1 heure, verse dans une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium, extrait à l'oxyde de diéthyle, lave la phase organique avec une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium puis avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, sèche et évapore le solvant. On purifie le résidu par chromatographie sur silice en éluant au mélange chlorure de méthylène-acétone (95-5) à 1 pour mille de triéthylamine. On obtient ainsi 8,3 g de produit attendu que l'on recristallise dans

un mélange chlorure de méthylène-éther isopropylique.  $F = 185^{\circ}\text{C}$ .  $[\alpha]_D = -67^{\circ} \pm 1,5^{\circ}$  ( $c=1\%$  chloroforme).

#### Stade B:

17 $\beta$ -hydroxy 11 $\beta$ -(4-pyrrolidinylphényl) 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) estra 4,9-dièn-3-one.

On dissout 6,4 g de produit obtenu au stade A dans 128 cm<sup>3</sup> de méthanol puis ajoute 13 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique 2 N. On agite à 20°C pendant 1 heure, puis ajoute 256 cm<sup>3</sup> d'oxyde de diéthyle et 256 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse 0,25 M de bicarbonate de sodium. On décante, extrait à l'oxyde de diéthyle, lave la phase organique avec une solution aqueuse 0,25 M de bicarbonate de sodium, puis avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, sèche et évapore le solvant. On chromatographie le résidu sur silice en éluant au mélange éther de pétrole-acétate d'éthyle (1-1) et obtient 5,25 g de produit attendu que l'on recristallise dans un mélange chlorure de méthylène-oxyde de diisopropyle.  $F = 190^{\circ}\text{C}$ .  $[\alpha]_D = +120^{\circ} \pm 2,5^{\circ}$  ( $c=1,2\%$  chloroforme).

#### Exemple 25:

17 $\beta$ -hydroxy 11 $\beta$ -(4-diméthylaminophényl) 17 $\alpha$ -éthényl estra 4,9-dièn-3-one.

#### Stade A:

3,3-[1,2-éthane diyl bis (oxy)] 11 $\beta$ -(4-diméthylaminophényl) 17 $\alpha$ -éthényl estr-9-èn-5 $\alpha$ -17 $\beta$ -diol.

On mélange 3 g de produit obtenu au stade B de l'exemple 17 avec 60 cm<sup>3</sup> de pyridine anhydre et ajoute 0,6 g de palladium à 5% sur carbonate de calcium. On fait passer un courant d'hydrogène dans le mélange à température ambiante pendant 1 heure. On essore le catalyseur, évapore le filtrat à sec, reprend le résidu au toluène et évapore de nouveau à sec. On obtient ainsi 2,94 g de produit attendu, utilisé tel quel pour la suite de la synthèse.  $F = 181^{\circ}\text{C}$ . Le produit peut être recristallisé dans un mélange chlorure de méthylène-oxyde de diisopropyle.  $F = 182^{\circ}\text{C}$ .  $[\alpha]_D = -6,5^{\circ} \pm 2^{\circ}$  ( $c=0,7\%$  chloroforme).

#### Stade B:

17 $\beta$ -hydroxy 11 $\beta$ -(4-diméthylaminophényl) 17 $\alpha$ -éthényl estra 4,9-dièn-3-one.

On mélange sous gaz inerte 2,94 g du produit obtenu au stade A avec 60 cm<sup>3</sup> de méthanol puis ajoute 6,2 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique 2 N. On agite la solution à 20°C pendant 1 heure, ajoute 120 cm<sup>3</sup> d'éther est 120 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse à 0,25 M de bicarbonate de sodium, maintint sous agitation pendant 10 minutes, décante et extrait à l'éther. On lave la phase organique avec une solution aqueuse 0,25 M de bicarbonate de sodium puis avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium. On sèche et évapore le solvant. On obtient 2,65 g de produit que l'on chromatographie sur silice en éluant au mélange benzène-acétate d'éthyle (7-3) puis que l'on cristallise dans un mélange oxyde de diisopropyle-chlorure de

méthylène. On obtient finalement 1,51 g de produit attendu.  $F = 150^\circ\text{C}$ .  $[\alpha]_D = +243^\circ \pm 3^\circ$  ( $c=0,8\%$  chloroforme).

#### Exemple 26:

17 $\beta$ -hydroxy 11 $\beta$ -(4-diéthylaminopényl)  
17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) estra 4,9-dièn-3-one.

#### Stade A:

3,3-[1,2-éthane diyl bis (oxy)]  
11 $\beta$ -(4-diéthylaminophényl)  
17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) estr-9-èn 5 $\alpha$ -17 $\beta$ -diol.

#### Formation du magnésien.

On mélange sous gaz inerte 3,9 g de magnésium dans 10 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane. On ajoute goutte à goutte 34,2 g de 4-(N,N-diéthylamino) bromo benzène dans 110 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane en maintenant la température à environ 35°C. On obtient une solution 1 M du magnésien attendu.

#### Condensation.

On dissout 7,4 g de 3,3-[1,2-éthane diyl bis (oxy)] 5 $\alpha$ -10 $\alpha$ -époxy 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) estr-9(11)ène 17 $\beta$ -ol dans 150 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane anhydre. On ajoute 0,25 g de chlorure cuivreux. On agite à 0, +5°C sous gaz inerte et ajoute lentement 80 cm<sup>3</sup> de la solution de magnésien préparée ci-dessus. On maintient pendant 17 heures sous agitation à 20°C, verse dans une solution aqueuse de chlorure d'ammonium, extrait à l'éther, lave la phase organique avec une solution aqueuse de bicarbonate de sodium, sèche et évapore le solvant. On empâte le résidu à l'éther de pétrole puis le traite au carbon actif dans l'éther et le recristallise dans l'éther isopropylique. On obtient ainsi 4 g de produit attendu.  $[\alpha]_D = -61^\circ \pm 2,5^\circ$  ( $c=0,7\%$  chloroforme).

#### Stade B:

17 $\beta$ -hydroxy 11 $\beta$ -(4-diéthylaminophényl)  
17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) estra 4,9-dièn-3-one.

A une solution de 3,12 g de produit obtenu au stade A dans 45 cm<sup>3</sup> de méthanol, on ajoute 8 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique 2 N et agite à 20°C sous gaz inerte pendant 45 minutes. On verse dans l'eau, neutralise par addition d'hydroxyde de sodium 2 N, extrait au chlorure de méthylène, sèche et évapore le solvant. On chromatographie le résidu sur silice en éluant au mélange benzène-acétate d'éthyle (1-1) et obtient 1,34 g de produit attendu.  $[\alpha]_D = +144,5^\circ \pm 3^\circ$  ( $c=0,8\%$  chloroforme).

Analyse: C<sub>31</sub>H<sub>39</sub>NO<sub>2</sub> (457, 63)

Calculé: C % 81,36 H % 8,59 N % 3,06  
Trouvé C % 81,7 H % 8,8 N % 2,09

Le 4-(N,N-diéthylamino) bromo benzène utilisé au départ du stade A a été préparé comme suit.

A une solution de 86 g de N,N-diéthylaniline dans 400 cm<sup>3</sup> d'acide acétique, on ajoute goutte à goutte 93 g de brome. Après la fin de l'introduction, on verse dans un mélange eau-glace, extrait au chlorure de méthylène, lave la phase organique avec une solution aqueuse de bicarbonate de

sodium, la sèche et évapore le solvant. On obtient 125 g de produit attendu. Eb: 0,6 = 97°C.

#### Exemple 27:

17 $\beta$ -hydroxy 11 $\beta$ -[4-[méthyl(3-méthylbutyl)amino] phényl] 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) estra 4,9-dièn-3-one.

#### Stade A:

3,3-[1,2-éthane diyl bis (oxy)] 11 $\beta$ -[4-[méthyl(3-méthylbutyl)amino] phényl] 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) estr-9-èn 5 $\alpha$ -17 $\beta$ -diol.

#### Préparation du magnésien.

On mélange sous gaz inerte 4,12 g de magnésium et 10 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane. On introduit quelques cm<sup>3</sup> de N-méthyl N-(3-méthylbutyl) 4-bromo benzénamine en solution dans le tétrahydrofurane et amorce la réaction par addition de 0,2 cm<sup>3</sup> de 1,2-dibromoéthane. On ajoute ensuite en 40 minutes le reste de la solution de N-méthyl N-(3-méthylbutyl) 4-bromo benzénamine dans le tétrahydrofurane anhydre (32,6 g dans 90 cm<sup>3</sup>). On laisse ensuite revenir à température ambiante puis maintient sous agitation pendant 1 heure. On obtient ainsi une solution 0,9 M du magnésien attendu.

#### Condensation.

On mélange 8 g de 3,3-[1,2-éthane diyl bis (oxy)] 5 $\alpha$ -10 $\alpha$ -époxy 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) estr-9(11)ène 17 $\beta$ -ol avec 90 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane anhydre et 3,77 g de chlorure cuivreux. On agite pendant 20 minutes à 0, +5°C sous gaz inerte, puis ajoute 100 cm<sup>3</sup> de la solution de magnésien préparée ci-dessus. On verse ensuite le mélange dans une solution aqueuse de chlorure d'ammonium, extrait à l'éther additionné de triéthylamine puis au chlorure de méthylène additionné de triéthylamine. On lave les phases organiques réunies par une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, sèche et évapore à sec. On obtient 31,2 g de produit attendu, utilisé tel quel pour le stade suivant. On peut purifier le produit par chromatographie sur silice en éluant au mélange chlorure de méthylène-acétone-triéthylamine (96,5-4,5-0,5).  $[\alpha]_D = -59,5^\circ \pm 2,5^\circ$  ( $c=0,7\%$  chloroforme).

#### Stade B:

17 $\beta$ -hydroxy 11 $\beta$ -[4-[méthyl(3-méthylbutyl) amino] phényl] 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) estra 4,9-dièn-3-one.

On dissout 26 g de produit obtenu au stade A dans 200 cm<sup>3</sup> de méthanol puis ajoute 52 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique 2 N. Après 1 heure sous agitation, on verse le mélange dans une solution aqueuse de bicarbonate de sodium, extrait à l'éther, puis au chlorure de méthylène, lave les phases organiques réunies avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, sèche et évapore le solvant. On purifie le produit par chromatographie sur silice en éluant au mélange toluène-acétate d'éthyle (92-8) et obtient 3,23 g de produit attendu.  $[\alpha]_D = +125^\circ \pm 3,5^\circ$  ( $c=0,6\%$  chloroforme).

Analyse:  $C_{33}H_{43}NO_2$  (485, 71)

Calculé: C % 81,6 H % 8,92 N % 2,88

Trouvé C % 81,4 H % 9,0 N % 2,7

L'amine utilisée au départ du stade A a été préparé comme suit.

Stade a:

N-méthyl N-(3-méthylbutyl) aniline.

On mélange 86 g de N-méthyl aniline, 500 cm<sup>3</sup> de benzène anhydre et 81 g de triéthylamine anhydre. On ajoute goutte à goutte 121 g de bromure d'isoamyle, porte au reflux pendant 100 heures. On filtre le mélange, lave le filtrat à l'eau, sèche et évapore le solvant. On distille le résidu et obtient 90 g de produit attendu. Eb 18 = 132°C.

Stade b:

N-méthyl N-(3-méthylbutyl) 4-bromo aniline.

On mélange 64 g de produit obtenu au stade a avec 300 cm<sup>3</sup> d'acide acétique, puis ajoute goutte à goutte en 1 heure à environ 15°C, 58 g de bromure en solution dans 60 cm<sup>3</sup> d'acide acétique. On porte la température à 80°C, agite pendant 8 heures, verse ensuite dans l'eau glacée, extrait au chlorure de méthylène, lave la phase organique avec une solution de bicarbonate de sodium puis à l'eau, sèche et évapore le solvant. On distille le résidu et obtient 70 g de produit attendu. Eb 0,5 = 119°C.

Exemple 28:

17β-hydroxy 11β-[4-(N,N-diméthylaminoéthylthio) phényl] 17α(prop-1-ynyl) estra 4,9-dièn-3-one.

Stade A:

3,3-[1,2-éthane diyl bis (oxy)]

11β-[4-(N,N-diméthylaminoéthylthio) phényl]

17α-(prop-1-ynyl) estr-9-èn 5α-17β-diol.

Préparation du magnésien.

On mélange sous gaz inerte 2 g de magnésium et 15 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane anhydre. On introduit ensuite en 45 minutes en laissant la température s'élever jusqu'à 56°C une solution de 20 g de 4-(N,N-diméthylaminoéthylthio) 1-bromo benzène dans 40 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane anhydre. On amorcé la réaction par addition de 1,2-dibromo-éthane. On laisse ensuite revenir à 20°C puis maintient sous agitation pendant 45 minutes sous gaz inerte. On obtient ainsi une solution 1,05 M du magnésien attendu.

Condensation.

On refroidit à -20°C sous gaz inerte 38 cm<sup>3</sup> de la solution de magnésien obtenue ci-dessus. On y ajoute 1,730 g de chlorure cuivreux, maintient sous agitation pendant 20 minutes puis ajoute 5 g de 3,3-[1,2-éthane diyl bis (oxy)] 5α-10α-époxy 17α-(prop-1-ynyl) estr-9(11)èn 17β-ol dans 50 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane anhydre. On maintient à 20°C sous gaz inerte pendant 2 heures 45 minutes. On verse le mélange dans 600 cm<sup>3</sup> d'eau glacée, contenant 60 g de chlorure d'ammonium. On maintient sous agitation pendant 45 minutes, décante, extrait la phase aqueuse par de l'oxyde de diéthyle additionné de triéthylamine, lave les

phases organiques réunies par une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, sèche et évapore le solvant. On chromatographie le résidu sur alumine en éluant au mélange chlorure de méthylène-acétone (95-5) et obtient 10,3 g de produit attendu.

Spectre IR.

Absorption à 3600 cm<sup>-1</sup> (OH), 2240 cm<sup>-1</sup> (C≡C) 1705 et 1670 cm<sup>-1</sup> (CO et CO conjugué) 1615 et 1490 cm<sup>-1</sup> (bandes aromatiques).

Stade B:

17β-hydroxy 11β-[4-(N,N-diméthylaminoéthylthio) phényl] 17α-(prop-1-ynyl) estra 4,9-dièn-3-one.

On mélange sous gaz inerte 10,3 g de produit obtenu au stade A avec 72 cm<sup>3</sup> de méthanol puis ajoute 20,6 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique 2 N. On maintient sous agitation à 20°C pendant 1 heure 15 minutes, neutralise par addition d'une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium, ajoute 200 cm<sup>3</sup> d'oxyde de diéthyle, décante, extrait à l'oxyde de diéthyle, lave les phases organiques réunies par une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, sèche et concentre à sec. On chromatographie le résidu sur silice en éluant au mélange chlorure de méthylène-méthanol (9-1) et obtient 3 g de produit attendu que l'on cristallise par empâtage dans l'oxyde de diisopropyle. F = 145°C. [α]<sub>D</sub> = +125° ± 2° (=1% chloroforme).

L'amine utilisée au départ du stade A a été préparé comme suit.

On dissout 20 g de soude en pastilles dans 500 cm<sup>3</sup> d'éthanol. On dissout par ailleurs 23,5 g de chlorhydrate de chloroéthylidiméthylamine dans 75 cm<sup>3</sup> d'éthanol, puis ajoute 160 cm<sup>3</sup> de la solution de soude préparée ci-dessus. On dissout par ailleurs 30 g de parabromothiophénol dans 100 cm<sup>3</sup> d'éthanol puis ajoute 160 cm<sup>3</sup> de la solution de soude préparée ci-dessus. On ajoute ensuite en 2 minutes à 20°C, la solution d'amine préparée ci-dessus. On porte au reflux pendant 3 heures, évapore le solvant, ajoute de l'eau, extrait au chlorure de méthylène, lave la phase organique avec une solution aqueuse 0,1 N de soude puis à l'eau, sèche et évapore le solvant. On distille le résidu et obtient 35,5 g de produit attendu. Eb 0,1 = 110°C.

Exemple 29:

11β-(4-diméthylaminophényl) 17β-hydroxy

21-(triméthylsilyl) (17α)

19-nor pregna 4,9-dièn-20-yn-3-one.

Stade A:

11β-(4-diméthylaminophényl) 3,3-[1,2-éthane diyl

bis (oxy)] 21-(triméthylsilyl) (17α)

19-nor pregn-9-èn-20-yn 5α-17β-diol.

On mélange sous gaz inerte 13 cm<sup>3</sup> d'une solution 1,6 M de bromure d'éthyle magnésium dans le tétrahydrofurane, avec 13 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane anhydre. On agite pendant 5 minutes à 0, +5°C puis ajoute goutte à goutte 3,4 cm<sup>3</sup> de triméthylsilyl acétylène. On laisse remonter la température à 20°C et poursuit l'agitation pendant 20 mi-

minutes, puis introduit goutte à goutte une solution de 1,12 g du produit obtenu au stade A de l'exemple 7 dans 10 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane anhydre. On maintient pendant 16 heures à température ambiante sous agitation, verse dans une solution aqueuse de chlorure d'ammonium, agite pendant 10 minutes à température ambiante, extrait au chlorure de méthylène, lave la phase organique avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, sèche et évapore le solvant. On chromatographie le résidu sur silice en éluant au mélange éther de pétrole-acétate d'éthyle (6-4) et obtient 690 mg de produit attendu.  $[\alpha]_D = -76,5^\circ \pm 3^\circ$  (c=0,5% chloroforme).

#### Stade B:

11 $\beta$ -(4-diméthylaminophényl) 17 $\beta$ -hydroxy 21-(triméthylsilyl) (17 $\alpha$ ) 19-nor pregna 4,9-dièn-20-yn-3-one.

On mélange 562 mg du produit obtenu au stade A avec 15 cm<sup>3</sup> de méthanol et 1 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique 2 N. On maintient sous agitation à température ambiante pendant 40 minutes, verse dans une solution aqueuse de bicarbonate de sodium, extrait à l'éther, lave la phase organique avec une solution saturée de chlorure de sodium, sèche et évapore le solvant. On chromatographie le résidu sur silice en éluant au mélange éther de pétrole-acétate d'éthyle (6-4) et obtient 364 mg de produit attendu.  $[\alpha]_D = +97,5^\circ \pm 3^\circ$  (c=0,35% chloroforme).

Analyse: C<sub>31</sub>H<sub>41</sub>NO<sub>2</sub>Si (487, 76)

Calculé: C % 76,33 H % 8,47 N % 2,87  
Trouvé: C % 76,4 H % 8,7 N % 2,8

#### Exemple 30:

N-oxyde de 17 $\beta$ -hydroxy 11 $\beta$ -[4-(N,N-diméthylaminométhyl) phényl] 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) éstra 4,9-dièn-3-one.

On dissout 1,4 g de produit obtenu à l'exemple 23 dans 28 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène puis introduit en 15 minutes à 0, +5°C une solution de 0,64 g d'acide métachloroperbenzoïque dans 12,8 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène. On agite pendant 1 heure à 0, +5°C puis verse dans une solution aqueuse 0,2 N de thiosulfate de sodium, décante, extrait au chlorure de méthylène, lave par une solution aqueuse de bicarbonate de sodium, sèche et évapore à sec. On chromatographie le résidu sur silice en éluant au mélange chlorure de méthylène-méthanol (8-2) et obtient 1,28 g de produit attendu que l'on dissout dans un mélange chlorure de méthylène-oxyde de diisopropyle. On essore les cristaux formés, les sèche et obtient 1,075 g de produit attendu. F = 215°C.  $[\alpha]_D = +74,5^\circ \pm 2,5^\circ$  (c=0,7% chloroforme).

#### Exemple 31:

Hémifumarate du 17 $\beta$ -hydroxy 11 $\beta$ -[4-(N,N-diméthylaminométhyl) phényl] 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) éstra 4,9-dièn-3-one.

On mélange 1,44 g du produit obtenu à l'exemple 23 dans 2,88 cm<sup>3</sup> d'éthanol puis ajoute un

mélange de 0,378 g d'acide fumarique dans 4,54 cm<sup>3</sup> d'éthanol. On agite la suspension pendant 30 minutes à 60°C, laisse la température revenir à 20°C, et maintient sous agitation. On évapore le solvant, reprend le résidu à l'éther, essore, sèche et obtient 1,70 g de produit attendu. F = 160°C.  $[\alpha]_D = +70,5^\circ \pm 2,5^\circ$  (c=0,8% chloroforme).

#### Exemple 32:

17 $\beta$ -hydroxy 11 $\beta$ -[4-(N,N-dipropylamino) phényl] 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) éstra 4,9-dièn-3-one.

#### Stade A:

3,3-[1,2-éthane diyl bis (oxy)] 11 $\beta$ -[4-(N,N-dipropylamino) phényl] 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) estr-9-èn 5 $\alpha$ -17 $\beta$ -diol.

#### Préparation du magnésien.

On mélange sous gaz inerte 5 g de magnésium avec 15 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane anhydre. On ajoute goutte à goutte une solution de 52 g de 4-bromo N,N-dipropylaniline dans 110 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane en maintenant la température à 40°C. On obtient ainsi une solution 1,1 M de magnésien attendu.

#### Condensation.

On mélange sous gaz inerte une solution de 5,55 g de 3,3-[1,2-éthane diyl bis (oxy)] 5 $\alpha$ -10 $\alpha$ -époxy 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) estr-9(11)-èn 17 $\beta$ -ol obtenu au stade A de l'exemple 7 avec 200 mg de chlorure cuivreux. On agite à 0, +5°C, puis ajoute en 15 minutes 50 cm<sup>3</sup> de la solution de magnésien obtenue ci-dessus. On agite ensuite pendant 1 heure à 20°C, verse dans une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium, extrait à l'éther, sèche la phase organique et évapore le solvant. On chromatographie le résidu sur silice en éluant au mélange toluène-acétate d'éthyle (7-3) et obtient 6,3 g de produit attendu.  $[\alpha]_D = -56^\circ \pm 2^\circ$  (c=0,8% chloroforme).

Analyse: C<sub>35</sub>H<sub>49</sub>NO<sub>4</sub> (547, 75)

Calculé: C % 76,74 H % 9,02 N % 2,56  
Trouvé: C % 76,6 H % 9,2 N % 2,5

#### Stade B:

17 $\beta$ -hydroxy 11 $\beta$ -[4-(N,N-dipropylamino) phényl] 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) éstra 4,9-dièn-3-one.

A une solution de 5,83 g de produit obtenu au stade A dans 80 cm<sup>3</sup> de méthanol on ajoute 10 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique 2 N et agite à 20°C pendant 50 minutes. On neutralise par addition de soude N, évapore le solvant sous pression réduite et reprend le résidu au chlorure de méthylène. On lave la phase organique à l'eau, sèche et évapore le solvant. On chromatographie le résidu sur silice en éluant au mélange toluène-acétate d'éthyle (75-25) et obtient 3,81 g de produit attendu.

#### Spectre IR (chloroforme)

Absorption à 3600 cm<sup>-1</sup> (OH) 1654 cm<sup>-1</sup> (C=O), 1610 - 1595 - 1558 et 1517 cm<sup>-1</sup> ( $\Delta$ 4,9 + bandes aromatiques), 2240 cm<sup>-1</sup> (c $\equiv$ C).

Les produits ci-après constituent des exemples d'autres produits pouvant être obtenus par le procédé de l'invention:

- la 11 $\beta$ -[4-(N-éthyl N-méthylamino) phényl] 17 $\beta$ -hydroxy 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) estra 4,9-dièn-3-one ( $F = 174^{\circ}\text{C}$ ;  $\alpha_D = +149^{\circ} \pm 2,5^{\circ} - c = 1\% \text{CHCl}_3$ );
- la 17 $\beta$ -hydroxy 11 $\beta$ -[N-méthyl 2,3-dihydro 1H-indol-5-yl] 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) estra 4,9-dièn-3-one ( $F = 176^{\circ}\text{C}$ ;  $\alpha_D = +133^{\circ} \pm 3^{\circ} - c = 0,8\% \text{CHCl}_3$ );
- le 11 $\beta$ -(4-diméthylaminophényl) 3-hydroxyimino 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) estra 4,9-dièn-17 $\beta$ -ol, isomère Z ( $F = 260^{\circ}\text{C}$ ;  $\alpha_D = 141^{\circ} \pm 3,5^{\circ} - c = 0,8\% \text{CHCl}_3$ );
- le 11 $\beta$ -(4-diméthylaminophényl) 3-hydroxyimino 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) estra 4,9-dièn-17 $\beta$ -ol (isomère E) ( $F = 220^{\circ}\text{C}$ ;  $\alpha_D = +164^{\circ} \pm 3,5^{\circ} - c = 0,8\% \text{CHCl}_3$ );
- le N-oxyde de 17 $\beta$ -hydroxy 11 $\beta$ -(4-pyrrolidylphényl) 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) estra 4,9-dièn-3-one ( $F = 220^{\circ}\text{C}$ ;  $\alpha_D = +88^{\circ} \pm 2,5^{\circ} - c = 0,75\% \text{CHCl}_3$ );
- la 17 $\beta$ -hydroxy 11 $\beta$ -(4-N-méthyl N-(1-méthyléthyl) aminophényl) 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) estra 4,9-dièn-3-one ( $\alpha_D = +140^{\circ} \pm 3,5^{\circ} - c = 0,5\% \text{CHCl}_3$ );
- le N-oxyde de 11 $\beta$ -(4-(N,N-diméthylaminoéthoxy) phényl) 17 $\beta$ -hydroxy 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) estra 4,9-dièn-3-one ( $\alpha_D = +60,5^{\circ} - c = 1,2\% \text{CHCl}_3$ );
- le N-oxyde de 17 $\beta$ -hydroxy 11 $\beta$ -[(N-méthyl) 2,3-dihydro 1H-indol-5-yl] 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) estra 4,9-dièn-3-one ( $\alpha_D = +103^{\circ} \pm 2,5^{\circ} - c = 0,8\% \text{CHCl}_3$ );
- la 17 $\beta$ -hydroxy 11 $\beta$ -(4-(N-méthyl N-triméthylsilylméthyl) aminophényl) 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) estra 4,9-dièn-3-one;
- la 17 $\beta$ -hydroxy 11 $\beta$ -(4-(N-méthyl N-diméthylaminoéthyl) aminophényl) 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) estra 4,9-dièn-3-one;
- la 17 $\beta$ -hydroxy 11 $\beta$ -(4-(N-méthyl pipérazin-1-yl) phényl) 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) estra 4,9-dièn-3-one;
- la 17-hydroxyimino 11 $\beta$ -(4-diméthylaminophényl) estra 4,9-dièn-3-one. [ $\alpha_D = +207,5^{\circ} \pm 3,5^{\circ} (c = 1\% \text{CHCl}_3)$ ];
- le 3(E)-hydroxyimino 17-hydroxyimino 11 $\beta$ -(4-diméthylaminophényl) estra 4,9-dièn-3-one ( $\alpha_D = +195^{\circ} \pm 3^{\circ} - c = 1\% \text{CHCl}_3$ );
- le 3(Z)-hydroxyimino 17-hydroxyimino 11 $\beta$ -(4-diméthylaminophényl) estra 4,9-dièn-3-one ( $\alpha_D = +163^{\circ} \pm 2,5^{\circ} - c = 0,6\% \text{CHCl}_3$ ).

#### Etude Pharmacologique

Etude de l'activité des produits sur les récepteurs hormonaux.

##### Récepteur minéralocorticoïde du rein du rat.

Des rats mâles Sprague-Dawley EOPS, pesant 140 à 160 g, surrénalectomisés depuis 4 à 8 jours sont sacrifiés et leurs reins sont perfusés in situ avec 50 ml d'un tampon Tris 10 mM-Saccharose 0,25 M, HCl pH 7,4. Les reins sont ensuite prélevés, décapsulés et homogénéisés à  $0^{\circ}\text{C}$  à l'aide d'un Potter polytétrafluoroéthylène-verre (1 g de tissu pour 3 ml de tampon). L'homogénat est centrifugé pendant 10 mn à 800 g, à  $0^{\circ}\text{C}$ .

Afin d'éliminer la fixation de l'aldostérone tritiée sur le récepteur glucocorticoïde, le 11 $\beta$ , 17 $\beta$  dihydroxy 21-méthyl pregna 1,4,6-trien 20-yn 3-one stéroïde se fixant uniquement sur le récepteur glucocorticoïde est additionné au surnageant à la concentration finale de  $10^{-6}$  M. Ce surnageant est ultracentrifugé à 105000 g pendant 60 mn à  $0^{\circ}\text{C}$ . Des aliquotes du surnageant ainsi obtenu, sont incubées à  $0^{\circ}\text{C}$  avec une concentration constante (T) d'aldostérone tritiée en présence de concentrations croissantes ( $0-2500 \cdot 10^{-9}$  M) d'aldostérone froide ou du produit froid à étudier. Après un temps (t) d'incubation, la concentration d'aldostérone tritiée liée (B) est mesurée par la technique d'adsorption au charbon-dextran.

##### Récepteur androgène de la prostate de rat

Des rats mâles Sprague Dawley EOPS de 160 à 200 g sont castrés. 24 heures après la castration, les animaux sont sacrifiés; les prostates sont prélevées, pesées et homogénéisées à  $0^{\circ}\text{C}$  à l'aide d'un Potter polytétrafluoro éthylène-verre dans une solution tamponnée TS (Tris 10 mM, saccharose 0,25 M, HCl pH 7,4) (1 g de tissu pour 5 ml de TS).

L'homogénat est ensuite ultracentrifugé ( $105000 \text{ g} \times 60 \text{ mn}$ ) à  $0^{\circ}\text{C}$ . Des aliquotes du surnageant ainsi obtenu sont incubées à  $0^{\circ}\text{C}$  pendant deux heures avec une concentration constante (T) de produit P (17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -méthyl-estra-4,9,11-trien-3-one) en présence de concentrations croissantes ( $0-1000 \cdot 10^{-9}$  M) soit de P froid, soit de testostérone froide, soit du produit à tester. La concentration de P tritié lié (B) est ensuite mesurée dans chaque incubat par la technique d'adsorption au charbon-dextran.

##### Récepteur Progestogène de l'utérus de lapine.

Des lapines impubères d'environ 1 kg reçoivent une application cutanée de 25  $\mu\text{g}$  d'estradiol. 5 jours après ce traitement, les animaux sont sacrifiés; les utérus sont prélevés, pesés et homogénéisés à  $0^{\circ}\text{C}$  à l'aide d'un Potter polytétrafluoroéthylène-verre dans une solution tamponnée TS (Tris 10 mM saccharose 0,25 M, HCl pH 7,4) (1 g de tissu pour 50 ml de TS).

L'homogénat est ensuite ultracentrifugé ( $105000 \text{ g} \times 90 \text{ mn}$ ) à  $0^{\circ}\text{C}$ . Des aliquotes du surnageant ainsi obtenu sont incubées à  $0^{\circ}\text{C}$  pendant un temps (t), avec une concentration constante (T) de produit R tritié (17,21-diméthyl 19-nor-4,9-pregnadiène-3,20-dione) en présence de concentrations croissantes ( $0-2500 \cdot 10^{-9}$  M) soit de R froid, soit de progestérone froide, soit du produit froid à tester. La concentration de R tritié lié (B) est ensuite mesurée dans chaque incubat par la technique d'adsorption au charbon dextran.

##### Récepteur glucocorticoïde du thymus de rat

Des rats mâles Sprague Dawley EOPS de 160 à 200 g sont surrénalectomisés. 4 à 8 jours après cette ablation, les animaux sont sacrifiés, et les thymus sont prélevés et homogénéisés à  $0^{\circ}\text{C}$  dans un tampon Tris 10 mM, saccharose 0,25 M, dithiothreitol 2 mM, HCl pH 7,4, à l'aide d'un Potter



polytétrafluoroéthylène-verre (1 g de issu pour 10 ml de TS).

L'homogénat est ensuite ultracentrifugé (105000 g × 90 mn) à 0°C. Des aliquotes du surnageant ainsi obtenu sont incubées à 0°C pendant un temps (t) avec une concentration constante (T) de dexaméthasone tritiée en présence de concentrations croissantes (0-2500. 10<sup>-9</sup> M) soit de dexaméthasone froide, soit du produit froid à tester. La concentration de la dexaméthasone tritiée liée (B) est ensuite mesurée dans chaque incubat par la technique d'absorption au charbon-dextran.

#### Récepteur estrogène de l'utérus de souris

Des souris femelles impubères âgées de 18 à 21 jours sont sacrifiées; les utérus sont prélevés puis homogénéisés à 0°C à l'aide d'un Potter polytétrafluoroéthylène-verre dans une solution tamponnée TS (Tris 10 mM, saccharose 0,25 M HCl pH 7,4) (1 g de tissu pour 25 ml de TS).

L'homogénat est ensuite ultracentrifugé (105000 × 90 mn) à 0°C. Des aliquotes du surnageant ainsi obtenu sont incubées à 0°C pendant un temps (t) avec une concentration constante (T) d'estradiol tritié en présence de concentrations croissantes (0-1000. 10<sup>-9</sup> M) soit d'estradiol froid, soit du produit froid à tester. La concentration d'estradiol tritié lié (B) est ensuite mesurée dans chaque incubat par la technique d'adsorption au charbon-dextran.

#### Calcul de l'affinité relative de liaison

Le calcul de l'affinité relative de liaison (ARL) est identique pour tous les récepteurs.

On trace les 2 courbes suivantes: le pourcentage de l'hormone tritiée liée  $\frac{B}{T}$  en fonction du logarithme de la concentration de l'hormone de référence froide et  $\frac{B}{T}$  en fonction du logarithme de la concentration du produit froid testé.

On détermine la droite d'équation

$$I_{50} = \left( \frac{B}{T} \max + \frac{B}{T} \min \right) / 2.$$

$\frac{B}{T} \max$  = Pourcentage de l'hormone tritiée liée pour une incubation de cette hormone tritiée à la concentration (T).

$\frac{B}{T} \min$  = Pourcentage de l'hormone tritiée liée pour une incubation de cette hormone tritiée à la concentration (T) en présence d'un grand excès d'hormone froide (2500. 10<sup>-9</sup> M).

Les intersections de la droite  $I_{50}$  et des courbes permettent d'évaluer les concentrations de l'hormone de référence froide (CH) et du produit froid testé (CX) qui inhibent de 50% la liaison de l'hormone tritiée sur le récepteur.

L'affinité relative de liaison (ARL) du produit testé est déterminée par l'équation

$$ARL = 100 \frac{(CH)}{(CX)}.$$

Les résultats obtenus sont les suivants:

| Produit de l'exemple | Temps d'incubation à 0°C | Minéralo corticoïde |    |     | Androgène |    |      | Progestogène |    |     | Glucocorticoïde |     |     | Estrogène |    |     |
|----------------------|--------------------------|---------------------|----|-----|-----------|----|------|--------------|----|-----|-----------------|-----|-----|-----------|----|-----|
|                      |                          | 2H                  | 4H | 24H | 2H        | 4H | 24H  | 2H           | 4H | 24H | 2H              | 4H  | 24H | 2H        | 4H | 24H |
| 4                    |                          | -                   | -  | 0   | -         | -  | 20   | 74           | -  | 640 | -               | 270 | 265 | 0         | -  | -   |
| 17                   |                          | -                   | -  | 0   | -         | -  | 68   | 81           | -  | 351 | -               | 279 | 235 | 0         | -  | -   |
| 14                   |                          | -                   | -  | -   | -         | -  | 0    | 41           | -  | 250 | -               | 46  | 94  | 0         | -  | -   |
| 8                    |                          | -                   | -  | 0   | -         | -  | 14,7 | 81           | -  | 268 | -               | 212 | 167 | 0         | -  | -   |
| 10                   |                          | -                   | -  | 0   | -         | -  | 32   | 78           | -  | 467 | -               | 254 | 292 | 0         | -  | -   |
| 11                   |                          | -                   | -  | 0   | -         | -  | 9,8  | 6,3          | -  | 8,3 | -               | 9   | 14  | 0         | -  | -   |
| 16                   |                          | -                   | -  | 1,7 | -         | -  | 29   | 129          | -  | 166 | -               | 283 | 259 | 0         | -  | -   |
| 12                   |                          | -                   | -  | 0   | -         | -  | 2,8  | 0,6          | -  | 0,4 | -               | 5,3 | 6,2 | 0         | -  | -   |
| 6                    |                          | -                   | -  | 0,8 | -         | -  | 7,3  | 10           | -  | 4,3 | -               | 171 | 118 | 0         | -  | -   |
| 20                   |                          | -                   | -  | -   | -         | -  | 2,2  | 1,1          | -  | 2,5 | -               | 7,8 | 5   | 0         | -  | -   |
| 22                   |                          | -                   | -  | 0,3 | -         | -  | 8    | 175          | -  | 843 | -               | 178 | 221 | 0         | -  | -   |
| 29                   |                          | -                   | -  | 0   | -         | -  | 4,6  | 15,2         | -  | 38  | -               | 79  | 104 | 0         | -  | -   |

#### Conclusion:

Les produits étudiés et plus particulièrement les produits des exemples 4, 17, 10, 16 et 22 présentent une affinité très marquée pour les récepteurs glucocorticoïde et progestogène, ainsi qu'une légère affinité pour le récepteur androgène. Par

contre, ces produits ne présentent aucune activité sur les récepteurs minéralocorticoïde et estrogène.

Des résultats obtenus, on peut conclure que les produits peuvent présenter une activité agoniste

ou antagoniste des glucocorticoïdes, des progestogènes et des androgènes.

II - Etude de l'activité anti-inflammatoire du produit de l'exemple 4.

L'activité anti-inflammatoire a été recherchée selon le test classique du granulome.

Dans la technique utilisée, modification de la méthode de R. Meier et Coll. (Experientia, 1950, 6, 469), des rats Wistar conventionnels femelles, pesant de 100 à 110 g, reçoivent une implantation de deux pellets de coton de 10 mg chacun sous la peau du thorax. Le traitement sous cutané qui commence aussitôt après cette implantation, dure 2 jours à raison de 2 injections par jour; seize heures après la dernière injection, soit le troisième jour, les animaux sont sacrifiés.

Les pellets, entourés de tissu de granulome formé, sont pesés l'état frais, puis après séjour de dix-huit heures à 60°C: le poids du granulome est obtenu par déduction du poids initial du coton.

Les thymus sont également prélevés et pesés afin de déterminer l'activité thymolytique du produit.

A la dose de 50 mg/kg administrée par voie sous-cutanée, le produit de l'exemple 4 ne montre aucun effet glucocorticoïde anti-inflammatoire ou thymolytique.

### III - Activité antiglucocorticoïde.

La technique utilisée découle de la méthode décrite par Daune et Coll dans Molecular Pharmacology 13, 948-955 (1977) «The relationship between glucocorticoid structure and effects upon thymocytes», pour des thymocytes de souris. Des thymocytes de rats surrenalectomisés sont incubés à 37°C pendant 3 heures, dans un milieu nutritif renfermant  $5 \cdot 10^{-8}$  M de dexaméthasone, en présence ou non d'un produit à étudier à différentes concentrations. On ajoute l'uridine tritiée, et poursuit l'incubation pendant une heure. On refroidit les incubats, les traite avec une solution d'acide trichloroacétique à 5%, les filtre sur papier Whatman GF/A, les lave trois fois à l'aide d'une solution d'acide trichloroacétique à 5%. On détermine la radioactivité retenue par le filtre.

Les glucocorticoïdes et en particulier la dexaméthasone, provoquent une diminution de l'incorporation d'uridine tritiée. Les produits testés et, plus particulièrement, les produits des exemples 4, 14, 8, 10, 16, 6, 20 et 22 s'opposent à cet effet.

| Produit de l'exemple | $5 \cdot 10^{-8}$ Dexaméthasone + Produit testé | % d'inhibition de l'effet de la Dexaméthasone |
|----------------------|---|---|
| 4                    | $10^{-8}$ M                                     | 30  |
|                      | $10^{-7}$ M                                     | 70  |
|                      | $10^{-6}$ M                                     | 90  |
| 14                   | $10^{-8}$ M                                     | 18  |
|                      | $10^{-7}$ M                                     | 57  |
|                      | $10^{-6}$ M                                     | *   |

| Produit de l'exemple | $5 \cdot 10^{-8}$ Dexaméthasone + Produit testé | % d'inhibition de l'effet de la Dexaméthasone |
|----------------------|---|---|
| 5                    | $10^{-8}$ M                                     | 22  |
|                      | $10^{-7}$ M                                     | 53  |
|                      | $10^{-6}$ M                                     | *   |
| 10                   | $10^{-8}$ M                                     | 57  |
|                      | $10^{-7}$ M                                     | 85  |
|                      | $10^{-6}$ M                                     | *   |
| 11                   | $10^{-8}$ M                                     | 14  |
|                      | $10^{-7}$ M                                     | 34  |
|                      | $10^{-6}$ M                                     | 75  |
| 16                   | $10^{-8}$ M                                     | 28  |
|                      | $10^{-7}$ M                                     | 60  |
|                      | $10^{-6}$ M                                     | 99  |
| 20                   | $10^{-8}$ M                                     | 5   |
|                      | $10^{-7}$ M                                     | 15  |
|                      | $10^{-6}$ M                                     | 83  |
| 25                   | $10^{-8}$ M                                     | 4   |
|                      | $10^{-7}$ M                                     | 21  |
|                      | $10^{-6}$ M                                     | 50  |
| 22                   | $10^{-8}$ M                                     | 16  |
|                      | $10^{-7}$ M                                     | 69  |
|                      | $10^{-6}$ M                                     | *   |

\* A la dose de  $10^{-6}$  M, l'inhibition de l'effet de la dexaméthasone a été totale.

Il a par ailleurs été constaté qu'utilisé seul, les produits testés ne provoquent aucun effet du type glucocorticoïde.

### Conclusion:

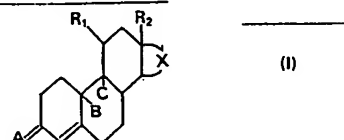
Les produits étudiés présentent une activité anti-glucocorticoïde très marquée, tout en étant dépourvus d'activité glucocorticoïde.

### Compositions pharmaceutiques

On a préparé des comprimés répondant à la formule suivante:  
Produit de l'exemple 4 . . . . . 50 mg  
Excipient  
(talc, amidon, stéarate de magnésium)  
q.s. pour un comprimé terminé à . . . . 120 mg.

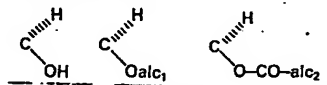
### Revendications pour les Etats contractants BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE

#### 1. Les composés de formule (I')



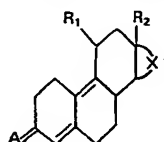
dans laquelle  $R_1$  représente un radical organique renfermant de 1 à 18 atomes de carbone, contenant

au moins un atome d'azote, de phosphore ou de silicium, l'atome immédiatement adjacent au carbone en 11 étant un atome de carbone,  $R_2$  représente un radical hydrocarboné renfermant de 1 à 8 atomes de carbone, X représente le reste d'un cycle pentagonal ou hexagonal éventuellement substitué et éventuellement porteur d'insaturation, le groupement C=A en position 3 représente un groupement oxo, libre ou bloqué sous forme de cétal, un groupement



un groupement C=NOH, un groupement C=NO-alc<sub>3</sub> ou un groupement CH<sub>2</sub>, alc<sub>1</sub>, alc<sub>2</sub> et alc<sub>3</sub> représentant un radical alkyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone ou un groupement aralkyle renfermant de 7 à 15 atomes de carbone et B et C forment ensemble une double liaison ou un pont époxyde, ainsi que leurs sels d'addition avec les acides.

2. Les composés de formule (I'), tels que définis à la revendication 1, répondant à la formule (I):

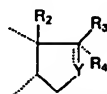


(I)

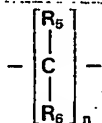
dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ , X et A sont définis comme à la revendication 1.

3. Les composés de formule (I') tels que définis à la revendication 1 ou 2, pour lesquels  $R_2$  représente un radical méthyle.

4. Les composés de formule (I') tels que définis à la revendication 1, 2 ou 3, pour lesquels X représente le reste d'un cycle de formule:

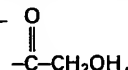


dans lequel  $R_2$  conserve la même signification que dans la revendication 1, 2 ou 3, le trait pointillé en 16-17 symbolise la présence éventuelle d'une double liaison, Y représente un radical



dans lequel n représente le nombre 1 ou 2,  $R_5$  représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone, un radical alkényle ou alkynyle renfermant de 2 à 8 atomes de carbone un radical aryle renfermant de 6 à 14 atomes de carbone ou un radical aralkyle renfermant de 7 à 15 atomes de carbone,  $R_6$ , identique ou différent de  $R_5$ , peut prendre l'une des valeurs indiquées pour  $R_5$  et peut également représenter un radical hydroxyle,  $R_3$  et  $R_4$ , identiques ou

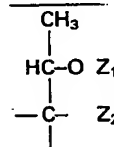
différents, représentent soit un atome d'hydrogène, soit un radical OH, Oalc<sub>4</sub>, O-CO-alc<sub>5</sub>, alc<sub>4</sub> et alc<sub>5</sub> représentant un radical alkyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone ou aralkyle renfermant de 7 à 15 atomes de carbone, soit un radical alkényle ou alkynyle renfermant de 2 à 8 atomes de carbone, soit un radical



soit un radical -COCH<sub>2</sub>COalc<sub>6</sub>, dans lequel alc<sub>6</sub> représente un radical alkyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone éventuellement substitué ou un radical aralkyle renfermant de 7 à 15 atomes de carbone, soit un radical CO-CO<sub>2</sub>H ou CO-CO<sub>2</sub>-alc<sub>7</sub>, dans lequel alc<sub>7</sub> représente un radical alkyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone, soit un radical



dans lequel alc<sub>8</sub> représente un radical alkyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone ou un radical aralkyle renfermant de 7 à 15 atomes de carbone, soit un radical -C≡N, soit  $R_3$  et  $R_4$  forment ensemble un radical



dans lequel  $Z_1$  représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un radical acyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone et  $Z_2$  un radical alkyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone.

5. Les composés de formule (I') tels que définis à la revendication 4, pour lesquels le cycle D ne porte pas d'insaturation éthylénique,  $R_5$  et  $R_6$  représentent un atome d'hydrogène et n est égal à 1.

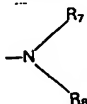
6. Les composés de formule (I') tels que définis à l'une quelconque des revendications 1 à 5, pour lesquels C=A représente un groupement oxo.

7. Les composés de formule (I') tels que définis à l'une quelconque des revendications 1 à 6, pour lesquels  $R_1$  représente un radical hydrocarboné renfermant de 1 à 18 atomes de carbone et contenant au moins un atome d'azote.

8. Les composés de formule (I') tels que définis à la revendication 7, pour lesquels  $R_1$  représente un radical alkyle primaire, secondaire ou tertiaire, renfermant de 1 à 8 atomes de carbone, comportant un ou plusieurs hétéroatomes choisis dans le groupe constitué par l'oxygène, l'azote et le soufre, dont au moins un atome d'azote, on substitué par un hétérocycle comportant ou moins un atome d'azote.

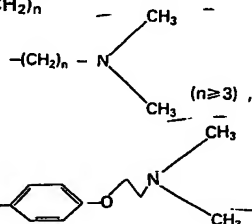
9. Les composés de formule (I') tels que définis à la revendication 7, pour lesquels  $R_1$  représente un radical hétérocyclique comportant au moins un atome d'azote, éventuellement substitué par un radical alkyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone.

10. Les composés de formule (I') tels que définis à la revendication 7, pour lesquels  $R_1$  représente un radical aryle ou aralkyle portant une fonction amine



dans laquelle  $R_7$  et  $R_8$  représentent un radical alkyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone ou un radical alkyle primaire, secondaire ou tertiaire renfermant de 1 à 8 atomes de carbone, comportant un ou plusieurs hétéroatomes choisis dans le groupe constitué par l'oxygène, l'azote et le soufre, dont au moins un atome d'azote, ou substitué par un hétérocycle comportant au moins un atome d'azote.

11. Les composés de formule (I') tels que définis à l'une quelconque des revendications 1 à 10, pour lesquels  $R_1$  représente un radical 2,3 ou 4-pyridyle, un radical  $-(CH_2)_n$



un radical:

un radical:

un radical:

ou un radical:

12. Les composés de formule (I'), tels que définis à l'une quelconque des revendications 1 à 11, dans lesquels  $R_1$  comporte un atome d'azote oxydé.

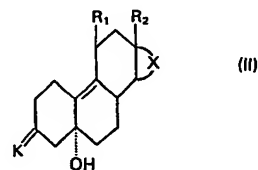
13. L'un quelconque des composés de formule (I') dont les noms suivent:

- 11 $\beta$ -(4-(N,N-diméthyl amino éthyloxy)phényl) 17 $\beta$ -hydroxy 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) estra 4,9-dièn-3-one;
- 11 $\beta$ -(4-diméthyl amino phényl) 17 $\beta$ -hydroxy 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) estra 4,9-dièn-3-one;
- N-oxyde du 21-chloro 17 $\beta$ -hydroxy 11 $\beta$ -(4-diméthylaminophényl) (17 $\alpha$ )19-nor pregna 4,9-dièn-20-yn-3-one;
- N-oxyde du 21-chloro 9 $\alpha$ ,10 $\alpha$ -époxy 17 $\beta$ -hydroxy 11 $\beta$ -(4-diméthylaminophényl) (17 $\alpha$ )19-nor pregn-4,9-en 20-yn-3-one;
- 17 $\beta$ -hydroxy 11 $\beta$ -(4-diméthylaminophényl) 17 $\alpha$ -(prop-2-ynyl) estra 4,9-dièn-3-one;
- N-oxyde de 17 $\beta$ -hydroxy 11 $\beta$ -(4-diméthylaminophényl) 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) estra 4,9-dièn-3-one.

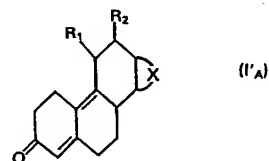
14. A titre de médicaments, les composés définis à l'une quelconque des revendications 1 à 13, pharmaceutiquement acceptables, ainsi que leurs sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables.

15. Les compositions pharmaceutiques renfermant comme principe actif au moins un médicament défini à la revendication 14.

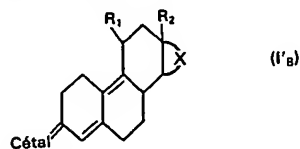
16. Procédé de préparation des composés de formule (I') tels que définis à l'une quelconque des revendications 1 à 13, caractérisé en ce que l'on soumet un composé de formule générale (II):



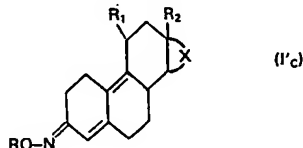
dans laquelle K représente un groupement cétonique bloqué sous forme de cétal, de thiocétal, d'oxime ou de méthyloxime,  $R_1$ ,  $R_2$  et X conservent la même signification que dans la revendication 1, à l'action d'un agent de déshydratation susceptible de libérer la fonction cétone, pour obtenir un composé de formule (I'A):



que l'on soumet, le cas échéant, sont à l'action d'un agent de cétalisation pour obtenir le composé de formule (I'B) dans laquelle la fonction cétone en 3 est bloquée sous forme de cétal,

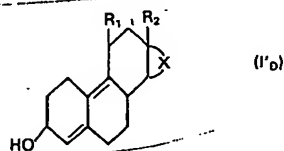


soit à l'action de l'hydroxylamine  $NH_2OH$  libre, ou bloquée sous forme  $NH_2O-alc_3$  dans laquelle  $alc_3$  conserve sa signification de la revendication 1, pour obtenir la composé de formule (I'C):

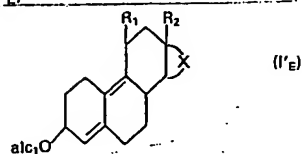


dans laquelle R représente un atome d'hydrogène ou un groupement  $alc_3$ , soit à l'action d'un agent de réduction capable de réduire sélectivement la

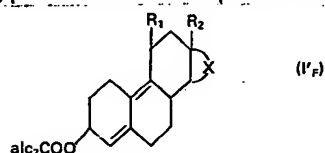
fonction cétone pour obtenir le composé de formule (I'<sub>D</sub>)



que l'on soumet, le cas échéant, ou bien à l'action d'un agent d'éthérification susceptible d'introduire le radical alc<sub>1</sub> pour obtenir un composé de formule (I'<sub>E</sub>)



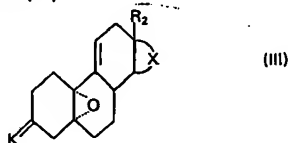
ou bien à l'action d'un agent d'estérification susceptible d'introduire le groupement CO alc<sub>2</sub> dans lequel alc<sub>2</sub> conserve la signification de la revendication 1, pour obtenir un composé de formule (I'<sub>F</sub>)



ou, composé de formule (I'<sub>A</sub>), que l'on transforme, le cas échéant, selon les méthodes connues, en dérivé pour lequel C=A représente un groupement CH<sub>2</sub> et, composé de formules (I'<sub>A</sub>), (I'<sub>B</sub>), (I'<sub>C</sub>), (I'<sub>D</sub>), (I'<sub>E</sub>) ou (I'<sub>F</sub>) que, le cas échéant, l'on soumet à l'action d'un acide pour obtenir un sel, ou à l'action d'un agent d'oxydation, pour obtenir soit, si le radical R<sub>1</sub> comporte un atome d'azote, un dérivé comportant en 11β un radical dont l'atome d'azote est oxydé et dans lequel les radicaux B et C forment éventuellement un pont époxyde, soit, si le radical R<sub>1</sub> ne comporte pas d'atome d'azote, un dérivé dans lequel les radicaux B et C forment un pont époxyde, et, composé dans lequel à la fois le radical R<sub>1</sub> comporte un atome d'azote oxydé et B et C forment ensemble un pont époxyde que, le cas échéant, l'on réduit sélectivement au niveau de l'atome d'azote oxydé contenu dans le radical R<sub>1</sub> et que, le cas échéant, l'on soumet à l'action d'un acide pour obtenir un sel.

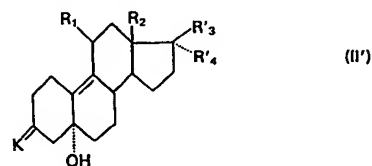
17. Procédé de préparation selon la revendication 16, caractérisé en ce que le composé de départ utilisé est un composé dans lequel X est défini comme dans la revendication 4.

18. Procédé selon la revendication 16 ou 17, caractérisé en ce que le produit de départ de formule (II) est préparé en soumettant un composé de formule (III):

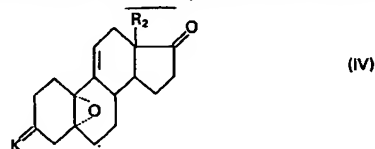


à l'action d'un composé choisi dans le groupe constitué par les composés de formule (R<sub>1</sub>)<sub>2</sub> Cu Li, de formule R<sub>1</sub>Mg Hal et de formule R<sub>1</sub>Li, dans laquelle R<sub>1</sub> conserve la même signification que dans la revendication 1 et Hal représente un atome d'halogène, le cas échéant, en présence d'halogénure cuivreux pour obtenir le composé de formule (II) correspondant.

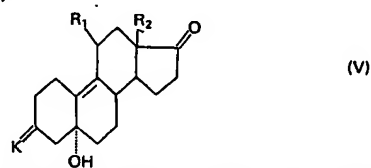
19. Procédé selon la revendication 16 ou 17, caractérisé en ce que le produit de départ, répondant à la formule (II'),



dans lequel R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> et K sont définis comme dans la revendication 16, R<sub>3</sub> représente un radical hydroxy ou un radical OR<sub>6</sub> dans lequel R<sub>6</sub> représente le reste alc<sub>4</sub> d'un groupement éther ou COalc<sub>5</sub> d'un groupement ester, alc<sub>4</sub> et alc<sub>5</sub> étant définis comme à la revendication 4 et R<sub>4</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical alkényle ou alkynyle comportant de 2 à 8 atomes de carbone est préparé en soumettant un composé de formule (IV):



à l'action d'un composé choisi dans le groupe constitué par les composés de formule (R<sub>1</sub>)<sub>2</sub> Cu Li, de formule R<sub>1</sub>Mg Hal et de formule R<sub>1</sub>Li, dans laquelle R<sub>1</sub> et Hal sont définis comme à la revendication 18, le cas échéant en présence d'halogénure cuivreux, pour obtenir le composé de formule (V):

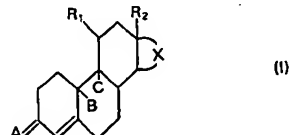


que l'on soumet soit à l'action d'un agent de réduction, pour obtenir le composé 17-hydroxy correspondant, soit à l'action d'un magnésien approprié, pour obtenir le composé 17β-hydroxy 17α-substitué correspondant, soit à l'action d'un dérivé organométallique tel qu'un lithien ou un dérivé de potassium, pour obtenir le composé 17β-hydroxy 17α-substitué correspondant, soit à l'action d'un agent de cyanuration, pour obtenir le composé 17β-cyano 17α-hydroxy correspondant, dont on protège la fonction hydroxy, puis à l'action d'un dérivé organométallique tel que décrit précédemment, pour obtenir le composé 17β-hydroxy 17α-substitué correspondant, et que, le cas échéant, l'on soumet l'un ou l'autre des composés 17-hydroxy obtenus ci-dessus, à l'action

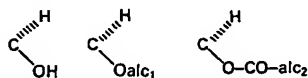
d'un agent d'estérification ou d'éthérification, et que, le cas échéant, l'on soumet l'un ou l'autre des composés 17-substitués obtenus ci-dessus, dans lesquels le substituant en 17 comporte une triple liaison, à l'action d'un agent de réduction, pour obtenir l'éthylénique correspondant.

#### Revendications pour l'Etat contractant AT

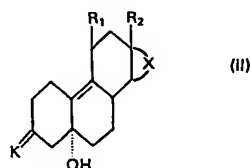
1. Procédé de préparation des composés de formule (I'):



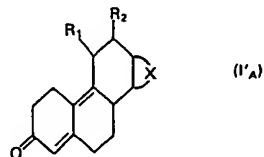
dans laquelle  $R_1$  représente un radical organique renfermant de 1 à 18 atomes de carbone, contenant au moins un atome d'azote, de phosphore ou de silicium, l'atome immédiatement adjacent au carbone en 11 étant un atome de carbone,  $R_2$  représente un radical hydrocarboné renfermant de 1 à 8 atomes de carbone, X représente le reste d'un cycle pentagonal ou hexagonal éventuellement substitué et éventuellement porteur d'insaturation, le groupement  $C=A$  en position 3 représente un groupement oxo, libre ou bloqué sous forme de cétal, un groupement



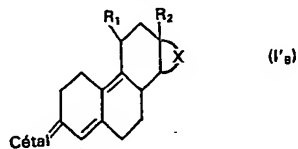
un groupement  $C=NOH$ , un groupement  $C=NO-alc_3$  ou un groupement  $CH_2$ ,  $alc_1$ ,  $alc_2$  et  $alc_3$  représentant un radical alkyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone ou un groupement aralkyle renfermant de 7 à 15 atomes de carbone et B et C forment ensemble une double liaison ou un pont époxyde, ainsi que leurs sels d'addition avec les acides, caractérisé en ce que l'on soumet un composé de formule générale (II):



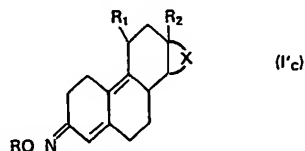
dans laquelle K représente un groupement cétonique bloqué sous forme de cétal, de thiocétal, d'oxime ou de méthyloxime,  $R_1$ ,  $R_2$  et X conservent la même signification que précédemment, à l'action d'un agent de déshydratation susceptible de libérer la fonction cétone, pour obtenir un composé de formule (I'A):



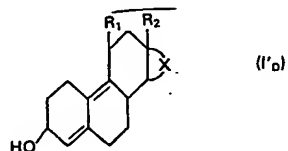
que l'on soumet, le cas échéant, soit à l'action d'un agent de cétalisation pour obtenir le composé de formule (I'B) dans laquelle la fonction cétone en 3 est bloquée sous forme de cétal,



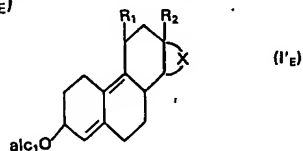
soit à l'action de l'hydroxylamine  $NH_2OH$  libre, ou bloquée sous forme  $NH_2O-alc_3$  dans laquelle  $alc_3$  conserve sa signification précédente, pour obtenir le composé de formule (I'C):



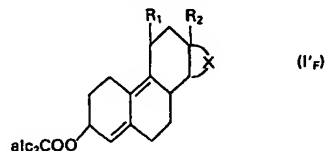
dans laquelle R représente un atome d'hydrogène ou un groupement  $alc_3$ , soit à l'action d'un agent de réduction capable de réduire sélectivement la fonction cétone pour obtenir le composé de formule (I'D)



que l'on soumet, le cas échéant, ou bien à l'action d'un agent d'éthérification susceptible d'introduire le radical  $alc_1$  pour obtenir un composé de formule (I'E)



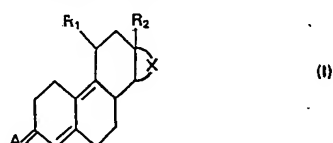
ou bien à l'action d'un agent d'estérification susceptible d'introduire le groupement  $CO alc_2$  dans lequel  $alc_2$  conserve la signification précédente, pour obtenir un composé de formule (I'F)



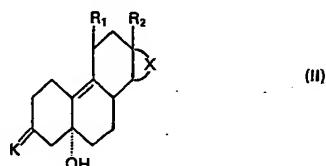
ou, composé de formule (I'A), que l'on transforme, le cas échéant, selon les méthodes connues, en dérivé pour lequel  $C=A$  représente un groupement  $CH_2$  et, composé de formules (I'A), (I'B), (I'C), (I'D), (I'E) ou (I'F) que, le cas échéant, l'on soumet à l'action d'un acide pour obtenir un sel, ou à l'action d'un agent d'oxydation, pour obtenir soit, si le

radical  $R_1$  comporte un atome d'azote, un dérivé comportant en 11 $\beta$  un radical dont l'atome d'azote est oxydé et dans lequel les radicaux B et C forment éventuellement un pont époxyde, soit, si le radical  $R_1$  ne comporte pas d'atome d'azote, un dérivé dans lequel les radicaux B et C forment un pont époxyde, et, composé dans lequel à la fois le radical  $R_1$  comporte un atome d'azote oxydé et B et C forment ensemble un pont époxyde que, le cas échéant, l'on réduit sélectivement au niveau de l'atome d'azote oxydé contenu dans le radical  $R_1$  et que, le cas échéant, l'on soumet à l'action d'un acide pour obtenir un sel.

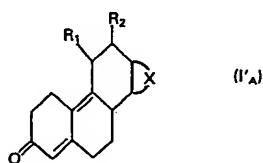
2. Procédé selon la revendication 1, pour préparation des composés de formule (I'), tels que définis à la revendication 1 répondant à la formule (I):



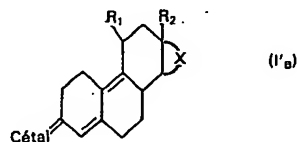
dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ , X et A sont définis comme à revendication 1, caractérisé en ce que l'on soumet un composé de formule générale (II):



dans laquelle K représente un groupement cétonique bloqué sous forme de cétal, de thiocétal, d'oxime ou de méthoxyime,  $R_1$ ,  $R_2$  et X conservent la même signification que précédemment, à l'action d'un agent de déshydratation susceptible de libérer la fonction céton, pour obtenir un composé de formule (I'A):

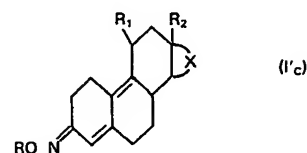


que l'on soumet, le cas échéant, soit à l'action d'un agent de cétalisation pour obtenir le composé de formule (I'B) dans laquelle la fonction céton en 3 est bloquée sous forme de cétal,

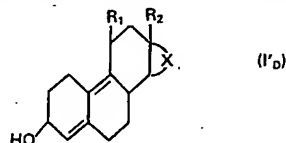


soit à l'action de l'hydroxylamine  $NH_2OH$  libre, ou bloquée sous forme  $NH_2O-alc_3$  dans laquelle  $alc_3$  conserve sa signification précédente, pour obtenir

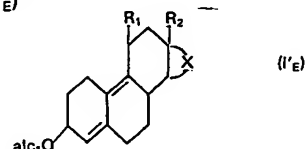
le composé de formule (I'C):



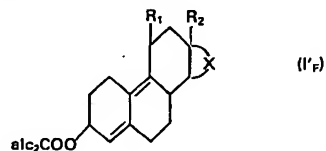
dans laquelle R représente un atome d'hydrogène ou un groupement  $alc_3$ , soit à l'action d'un agent de réduction capable de réduire sélectivement la fonction céton pour obtenir le composé de formule (I'D)



que l'on soumet, le cas échéant, ou bien à l'action d'un agent d'éthérification susceptible d'introduire le radical  $alc_1$  pour obtenir un composé de formule (I'E)



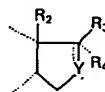
ou bien à l'action d'un agent d'estérification susceptible d'introduire le groupement  $CO alc_2$  dans lequel  $alc_2$  conserve la signification précédente, pour obtenir un composé de formule (I'F)



ou, composé de formule (I'A), que l'on transforme, le cas échéant, selon les méthodes connues, en dérivé pour lequel  $C=A$  représente un groupement  $CH_2$  et, composé de formule (I'A), (I'B), (I'C), (I'D), (I'E) ou (I'F) que, le cas échéant, l'on soumet à l'action d'un acide pour obtenir un sel.

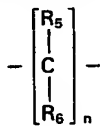
3. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on utilise au départ, un composé de formule (II), dans laquelle  $R_2$  représente un radical méthyle.

4. Procédé selon la revendication 1 ou 3, caractérisé en ce que l'on utilise au départ, un composé de formule (II), dans laquelle X représente le reste d'un cycle de formule

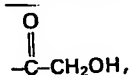


dans lequel  $R_2$  conserve la même signification que dans la revendication 1 ou 3, le trait pointillé en 16-17 symbolise la présence éventuelle d'une

double liaison, Y représente un radical



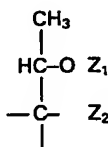
dans lequel n représente le nombre 1 ou 2,  $R_5$  représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone, un radical alkényle ou alkynyle renfermant de 2 à 8 atomes de carbone, un radical aryle renfermant de 6 à 14 atomes de carbone ou un radical aralkyle renfermant de 7 à 15 atomes de carbone,  $R_6$ , identique ou différent de  $R_5$ , peut prendre l'une des valeurs indiquées pour  $R_5$  et peut également représenter un radical hydroxyle,  $R_3$  et  $R_4$ , identiques ou différents, représentent soit un atome d'hydrogène, soit un radical OH,  $Oalc_4$ ,  $O-CO-alc_5$ ,  $alc_4$  et  $alc_5$  représentant un radical alkyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone ou aralkyle renfermant de 7 à 15 atomes de carbone, soit un radical alkényle ou alkynyle renfermant de 2 à 8 atomes de carbone, soit un radical



soit un radical  $-COCH_2OCOalc_6$ , dans lequel  $alc_6$  représente un radical alkyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone éventuellement substitué ou un radical aralkyle renfermant de 7 à 15 atomes de carbone, soit un radical  $CO-CO_2H$  ou  $CO-CO_2-alc_7$  dans lequel  $alc_7$  représente un radical alkyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone, soit un radical



dans lequel  $alc_8$  représente un radical alkyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone ou un radical aralkyle renfermant de 7 à 15 atomes de carbone, soit un radical  $-C\equiv N$ , soit  $R_3$  et  $R_4$  forment ensemble un radical



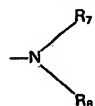
dans lequel  $Z_1$  représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un radical acyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone et  $Z_2$  un radical alkyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone.

5. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1, 3 ou 4, caractérisé en ce que l'on utilise au départ, un composé de formule (II) dans laquelle le cycle D ne porte pas d'insaturation éthylénique,  $R_5$  et  $R_6$  représentent un atome d'hydrogène et n est égal à 1.

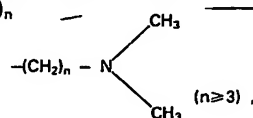
6. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 et 3 à 5, caractérisé en ce que l'on utilise au départ, un composé de formule (II) dans la-

quelle  $R_1$  représentent un radical hydrocarboné renfermant de 1 à 18 atomes de carbone et contenant au moins un atome d'azote.

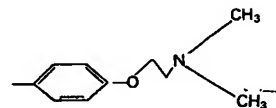
7. Procédé selon la revendication 6, caractérisé en ce que l'on utilise au départ, un composé de formule (II), dans laquelle  $R_1$  est choisi dans le groupe constitué par un radical alkyle primaire, secondaire ou tertiaire, renfermant de 1 à 8 atomes de carbone, comportant un ou plusieurs hétéroatomes choisis dans le groupe constitué par l'oxygène, l'azote et le soufre, dont au moins un atome d'azote, ou substitué par un hétérocycle comportant au moins un atome d'azote, un radical hétérocyclique comportant un moins un atome d'azote, un radical hétérocyclique comportant au moins un atome d'azote, éventuellement substitué par un radical alkyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone, un radical aryle ou aralkyle portant une fonction amine



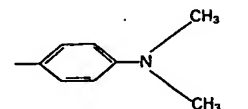
dans laquelle  $R_7$  et  $R_8$  représentent un radical alkyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone ou un radical alkyle primaire, secondaire ou tertiaire renfermant de 1 à 8 atomes de carbone, comportant un ou plusieurs hétéroatomes choisis dans le groupe constitué par l'oxygène, l'azote et le soufre, dont au moins un atome d'azote, ou substitué par un hétérocycle comportant au moins un atome d'azote, un radical 2, 3 ou 4-pyridine, un radical  $-(CH_2)_n$



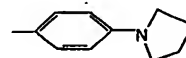
un radical



un radical



un radical



ou un radical

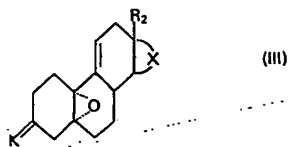


8. Procédé selon l'une quelconque des revendications 3 à 7, pour la préparation des composés de formule (I), telle que définie à la revendication 2.

9. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, caractérisé en ce que le produit de départ de formule (II) est préparé en soumettant

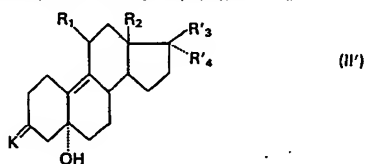


un composé de formule (III):

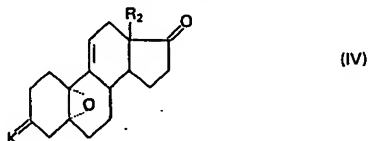


à l'action d'un composé choisi dans le groupe constitué par les composés de formule  $(R_1)_2 Cu Li$ , de formule  $R_1 Mg Hal$  et de formule  $R_1 Li$ , dans laquelle  $R_1$  conserve la même signification que dans la revendication 1 et Hal représente un atome d'halogène, le cas échéant, en présence d'halogénure cuivreux pour obtenir le composé de formule (II) correspondant.

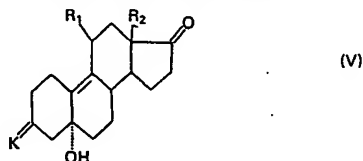
10. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, caractérisé en ce que le produit de départ, répondant à la formule (II'),



dans lequel  $R_1$ ,  $R_2$  et K sont définis comme dans la revendication 1,  $R'_3$  représente un radical hydroxy ou un radical  $OR_6$ , dans lequel  $R_6$  représente le reste  $alc_4$  d'un groupement éther ou  $COalc_5$  d'un groupement ester,  $alc_4$  et  $alc_5$  étant définis comme à la revendication 1 et  $R'_4$  représente un atome d'hydrogène ou un radical alkényle ou alkynyle comportant de 2 à 8 atomes de carbone est préparé en soumettant un composé de formule (IV):



à l'action d'un composé choisi dans le groupe constitué par les composés de formule  $(R_1)_2 Cu Li$ , de formule  $R_1 Mg Hal$  et de formule  $R_1 Li$ , dans laquelle  $R_1$  et Hal sont définis comme à la revendication 9, le cas échéant, en présence d'halogénure cuivreux, pour obtenir le composé de formule (V):



que l'on soumet soit à l'action d'un agent de réduction, pour obtenir le composé 17-hydroxy correspondant, soit à l'action d'un magnésien approprié, pour obtenir le composé 17β-hydroxy 17α-substitué correspondant, soit à l'action d'un dérivé organométallique tel qu'un lithien ou un dérivé de potassium, pour obtenir le composé 17β-hydroxy 17α-substitué correspondant, soit à

l'action d'un agent de cyanuration, pour obtenir le composé 17β-cyano 17α-hydroxy correspondant, dont on protège la fonction hydroxy, puis à l'action d'un dérivé organométallique tel que décrit précédemment, pour obtenir le composé 17β-hydroxy 17α-substitué correspondant, et que, le cas échéant, l'on soumet l'un ou l'autre des composés 17-hydroxy obtenus ci-dessus, à l'action d'un agent d'estérification ou d'éthérification, et que, le cas échéant, l'on soumet l'un ou l'autre des composés 17-substitués obtenus ci-dessus, dans lesquels le substituant en 17 comporte une triple liaison, à l'action d'un agent de réduction, pour obtenir l'éthylénique correspondant.

11. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisé en ce que l'on prépare l'un quelconque des composés de formule (I') dont les noms suivent:

– 11β-[4-(N,N-diméthyl amino éthyloxy)phényl] 17β-hydroxy 17α-(prop-1-ynyl) estra 4,9-dièn-3-one;

– 11β-(4-diméthyl amino phényl) 17β-hydroxy 17α-(prop-1-ynyl) estra 4,9-dièn-3-one;

– N-oxyde du 21-chloro 17β-hydroxy 11β-(4-diméthylaminophényl) (17α) 19-nor pregna 4,9-dièn-20-yn-3-one;

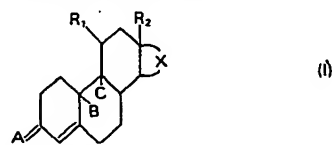
– N-oxyde du 21-chloro 9α,10α-époxy 17β-hydroxy 11β-(4-diméthylaminophényl) (17α) 19-nor pregna-4-èn 20-yn-3-one;

– 17β-hydroxy 11β-(4-diméthylaminophényl) 17α-(prop-2-ynyl) estra 4,9-dièn-3-one;

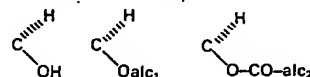
– N-oxyde de 17β-hydroxy 11β-(4-diméthylaminophényl) 17α-(prop-1-ynyl) estra 4,9-dièn-3-one.

#### Patentansprüche für die Vertragsstaaten: BE, CH, DE, FR, GB, IT, LI, LU, NL, SE

##### 1. Verbindungen der Formel (I')



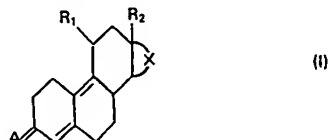
worin  $R_1$  einen organischen Rest mit 1 bis 18 Kohlenstoffatomen bedeutet, der zumindest ein Stickstoff-, Phosphor- oder Siliciumatom enthält, wobei das unmittelbar dem Kohlenstoff in 11-Stellung benachbarte Atom ein Kohlenstoffatom ist,  $R_2$  einen Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, X den Rest eines pentagonalen oder hexagonalen Ringes, der gegebenenfalls substituiert ist und gegebenenfalls eine Unsatigung enthält, bedeutet, die Gruppe C=A in 3-Stellung eine freie oder in Form des Ketals blockierte Oxogruppe, eine Gruppe



eine Gruppe C=NOH, eine Gruppe C=NO-alc3 oder eine Gruppe CH2 bedeutet, wobei  $alc_1$ ,  $alc_2$  und  $alc_3$  einen Alkylrest mit 1 bis 8 Kohlenstoffato-

men oder einen Aralkylrest mit 7 bis 15 Kohlenstoffatomen bedeuten, und B und C gemeinsam eine Doppelbindung oder eine Epoxidbrücke bilden, sowie deren Additionssalze mit Säuren.

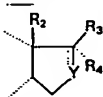
2. Verbindungen der Formel (I') gemäss Anspruch 1 der Formel (I)



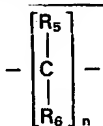
worin  $R_1$ ,  $R_2$ , X und A wie in Anspruch 1 definiert sind.

3. Verbindungen der Formel (I') gemäss Anspruch 1 oder 2, worin  $R_2$  einen Methylrest bedeutet.

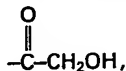
4. Verbindungen der Formel (I') gemäss Anspruch 1, 2 oder 3, worin X den Rest eines Rings der Formel



bedeutet, worin  $R_2$  die in Anspruch 1, 2 oder 3 angegebene Bedeutung besitzt, die gestrichelte Linie in 16-17-Stellung die etwaige Anwesenheit einer Doppelbindung symbolisiert und Y einen Rest



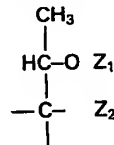
bedeutet, worin n die Zahl 1 oder 2 darstellt,  $R_5$  ein Wasserstoffatom, einen Alkylrest mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, einen Alkenyl- oder Alkynylrest mit 2 bis 8 Kohlenstoffatomen, einen Arylrest mit 6 bis 14 Kohlenstoffatomen oder einen Aralkylrest mit 7 bis 15 Kohlenstoffatomen bedeutet,  $R_6$ , das die gleiche Bedeutung wie  $R_5$  besitzt oder von  $R_5$  verschieden ist, eine der für  $R_5$  angegebenen Bedeutungen annehmen kann und auch einen Hydroxylrest bedeuten kann,  $R_3$  und  $R_4$ , die gleich oder verschieden sind, entweder ein Wasserstoffatom oder einen Rest OH, Oalc<sub>4</sub>, O-CO-alc<sub>5</sub>, worin alc<sub>4</sub> und alc<sub>5</sub> einen Alkylrest mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen oder einen Aralkylrest mit 7 bis 15 Kohlenstoffatomen bedeuten, oder einen Alkenyl- oder Alkynylrest mit 2 bis 8 Kohlenstoffatomen, oder einen Rest



oder einen Rest  $-\text{COCH}_2\text{OCOalc}_6$ , worin alc<sub>6</sub> einen Alkylrest mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, der gegebenenfalls substituiert ist, oder einen Aralkylrest mit 7 bis 15 Kohlenstoffatomen bedeutet, oder einen Rest  $\text{CO}-\text{CO}_2\text{H}$  oder  $-\text{CO}-\text{CO}-\text{alc}_7$ , worin alc<sub>7</sub> einen Alkylrest mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, oder einen Rest



worin alc<sub>8</sub> einen Alkylrest mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen oder einen Aralkylrest mit 7 bis 15 Kohlenstoffatomen bedeutet, oder einen Rest  $-\text{C}\equiv\text{N}$  bedeuten oder  $R_3$  und  $R_4$  gemeinsam einen Rest



bilden, worin  $Z_1$  ein Wasserstoffatom, einen Alkylrest oder einen Acylrest mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet und  $Z_2$  einen Alkylrest mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen darstellt.

5. Verbindungen der Formel (I') gemäss Anspruch 4, worin der Ring D keine ethylenische Unsatigung enthält,  $R_5$  und  $R_6$  ein Wasserstoffatom bedeuten und n für 1 steht.

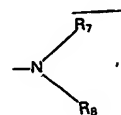
6. Verbindungen der Formel (I') gemäss einem der Ansprüche 1 bis 5, worin C=A eine Oxogruppe bedeutet.

7. Verbindungen der Formel (I') gemäss einem der Ansprüche 1 bis 6, worin  $R_1$  einen Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 18 Kohlenstoffatomen bedeutet und zumindest ein Stickstoffatom enthält.

8. Verbindungen der Formel (I') gemäss Anspruch 7, worin  $R_1$  einen primären, sekundären oder tertiären Alkylrest mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, der ein oder mehrere Heteroatome, ausgewählt unter Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel, enthält, von denen zumindest eines ein Stickstoffatom ist, oder der durch einen Heterocyclus mit zumindest einem Stickstoffatom substituiert ist, bedeutet.

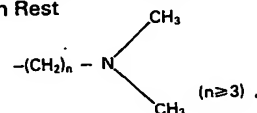
9. Verbindungen der Formel (I') gemäss Anspruch 7, worin  $R_1$  einen heterocyclischen Rest mit zumindest einem Stickstoffatom, der gegebenenfalls durch einen Alkylrest mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen substituiert ist, bedeutet.

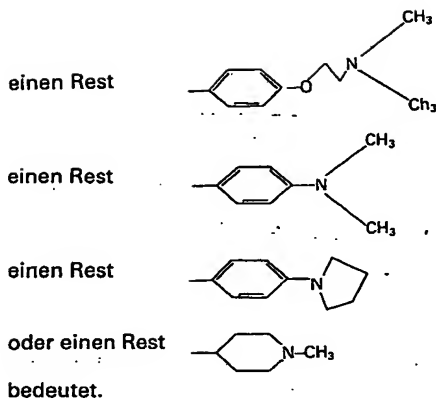
10. Verbindungen der Formel (I') gemäss Anspruch 7, worin  $R_1$  einen Aryl- oder Aralkylrest mit einer Amin-Funktion



bedeutet, worin  $R_7$  und  $R_8$  einen Alkylrest mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen oder einen primären, sekundären oder tertiären Alkylrest mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen mit einem oder mehreren Heteroatomen, ausgewählt unter Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel, von denen zumindest eines ein Stickstoffatom ist, oder der durch einen Heterocyclus mit zumindest einem Stickstoffatom substituiert ist, bedeuten.

11. Verbindungen der Formel (I') gemäss einem der Ansprüche 1 bis 10, worin  $R_1$  einen 2-, 3- oder 4-Pyridylrest, einen Rest





12. Verbindungen der Formel (I') gemäss einem der Ansprüche 1 bis 11, worin  $R_1$  ein oxidiertes Stickstoffatom enthält.

13. Eine der Verbindungen der Formel (I') mit den folgenden Bezeichnungen:

11 $\beta$ -[4-(N,N-Dimethylamino-ethoxy)-phenyl]-17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl)-östra-4,9-dien-3-on;

11 $\beta$ -(4-Dimethylamino-phenyl)-17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl)-östra-4,9-dien-3-on;

N-Oxid von 21-Chlor-17 $\beta$ -hydroxy-11 $\beta$ -(4-dimethylaminophenyl)-(17 $\alpha$ )-19-nor-pregna-4,9-dien-20-in-3-on;

N-Oxid von 21-Chlor-9 $\alpha$ ,10 $\alpha$ -epoxy-17 $\beta$ -hydroxy-11 $\beta$ -(4-dimethylaminophenyl)-(17 $\alpha$ )-19-nor-pregna-4,9-dien-20-in-3-on;

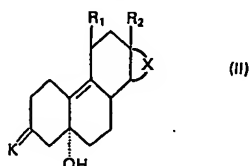
17 $\beta$ -Hydroxy-11 $\beta$ -(4-dimethylaminophenyl)-17 $\alpha$ -(prop-2-ynyl)-östra-4,9-dien-3-on;

N-Oxid von 17 $\beta$ -Hydroxy-11 $\beta$ -(4-dimethylaminophenyl)-17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl)-östra-4,9-dien-3-on.

14. Als Arzneimittel die pharmazeutisch verträglichen Verbindungen gemäss einem der Ansprüche 1 bis 13 sowie deren Additionssalze mit pharmazeutisch verträglichen Säuren.

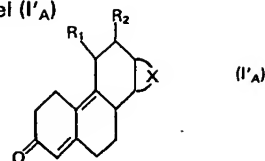
15. Pharmazeutische Zusammensetzungen, enthaltend als Wirkstoff zumindest ein Arzneimittel gemäss Anspruch 14.

16. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I') gemäss einem der Ansprüche 1 bis 13, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der allgemeinen Formel (II)

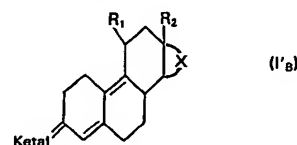


worin K eine in Form des Ketals, Thioketals, Oxims oder Methyloxims blockierte Ketongruppe bedeutet,  $R_1$ ,  $R_2$  und X die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen, der Einwirkung eines Dehydratationsmittels, das befähigt ist, die Keton-Funktion freizusetzen, unterzieht, um eine Verbin-

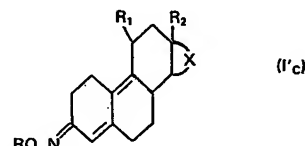
dung der Formel (I'A)



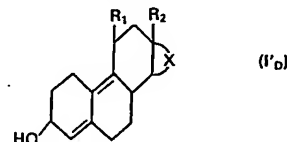
zu erhalten, die man gegebenenfalls entweder der Einwirkung eines Ketalisierungsmittels unterzieht, um die Verbindung der Formel (I'B) zu erhalten, worin die Keton-Funktion in 3-Stellung in Form des Ketals blockiert ist,



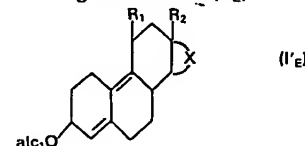
oder der Einwirkung von freiem Hydroxylamin  $\text{NH}_2\text{OH}$  oder blockiertem Hydroxylamin in Form von  $\text{NH}_2\text{O}-\text{alc}_3$ , worin  $\text{alc}_3$  die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzt, unterzieht, um die Verbindung der Formel (I'C)



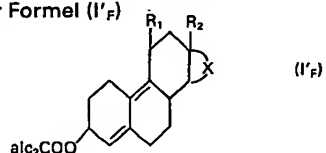
zu erhalten, worin R ein Wasserstoffatom oder eine Gruppe  $\text{alc}_3$  bedeutet, oder der Einwirkung eines Reduktionsmittels unterzieht, das befähigt ist, selektiv die Ketonfunktion zu reduzieren, um die Verbindung der Formel (I'D)



zu erhalten, wie man gewünschtenfalls entweder der Einwirkung eines Veretherungsmittels unterzieht, das befähigt ist, den Rest  $\text{alc}_1$  einzuführen, um eine Verbindung der Formel (I'E)



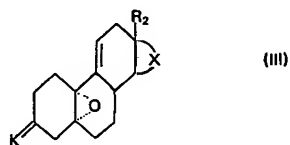
zu erhalten, oder der Einwirkung eines Veresterungsmittels unterzieht, das befähigt ist, die Gruppe  $\text{COalc}_2$  einzuführen, worin  $\text{alc}_2$  die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzt, um eine Verbindung der Formel (I'F)



zu erhalten, oder die Verbindung der Formel (I'<sub>A</sub>) gegebenenfalls nach üblichen Methoden in ein Derivat überführt, worin C=A eine CH<sub>2</sub>-Gruppe bedeutet, und die Verbindungen der Formeln (I'<sub>A</sub>), (I'<sub>B</sub>), (I'<sub>C</sub>), (I'<sub>D</sub>), (I'<sub>E</sub>) und (I'<sub>F</sub>) gegebenenfalls der Einwirkung einer Säure unterzieht, um ein Salz zu erhalten, oder der Einwirkung eines Oxidationsmittels unterzieht, um entweder, wenn der Rest R<sub>1</sub> ein Stickstoffatom bedeutet, ein Derivat zu erhalten, dass in 11β-Stellung einen Rest enthält, dessen Stickstoffatom oxidiert ist und worin die Reste B und C gegebenenfalls eine Epoxidbrücke bilden, oder, wenn der Rest R<sub>1</sub> kein Stickstoffatom enthält, ein Derivat zu erhalten, worin die Reste B und C eine Epoxidbrücke bilden, und die Verbindung, worin gleichzeitig der Rest R<sub>1</sub> ein oxidiertes Stickstoffatom enthält und B und C gemeinsam eine Epoxidbrücke bilden, gegebenenfalls selektiv an dem oxidierten Stickstoffatom, das in dem Rest R<sub>1</sub> enthalten ist, reduziert und gegebenenfalls der Einwirkung einer Säure unterzieht, um ein Salz zu erhalten.

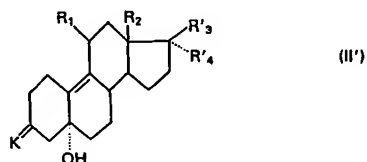
17. Verfahren gemäss Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, dass die verwendete Ausgangsverbindung eine Verbindung ist, worin X wie in Anspruch 4 definiert ist.

18. Verfahren gemäss Anspruch 16 oder 17, dadurch gekennzeichnet, dass das Ausgangsprodukt der Formel (II) hergestellt wird, indem man eine Verbindung der Formel (III)



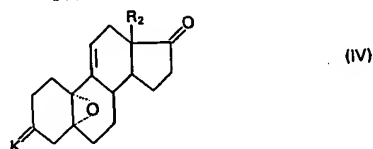
der Einwirkung einer Verbindung, ausgewählt unter den Verbindungen der Formel (R<sub>1</sub>)<sub>2</sub>CuLi, der Formel R<sub>1</sub>MgHal und der Formel R<sub>1</sub>Li, worin R<sub>1</sub> die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzt und Hal ein Halogenatom bedeutet, gegebenenfalls in Gegenwart eines Kupfer(I)-halogenids unterzieht, um die entsprechende Verbindung der Formel (II) zu erhalten.

19. Verfahren gemäss Anspruch 16 oder 17, dadurch gekennzeichnet, dass das Ausgangsprodukt der Formel (II')

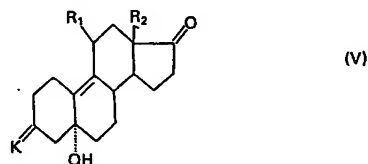


worin R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> und K wie in Anspruch 16 definiert sind, R'<sub>3</sub> einen Hydroxyrest oder einen Rest OR<sub>a</sub> bedeutet, worin R<sub>a</sub> den Rest alc<sub>4</sub> einer Ethergruppe oder COalc<sub>5</sub> einer Estergruppe darstellt, wobei alc<sub>4</sub> und alc<sub>5</sub> wie in Anspruch 4 definiert sind, und R'<sub>4</sub> ein Wasserstoffatom oder einen Alkenyl- oder Alkylrest mit 2 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeu-

tet, hergestellt wird, indem man eine Verbindung der Formel (IV)



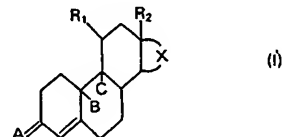
der Einwirkung einer Verbindung, ausgewählt unter den Verbindungen der Formel (R<sub>1</sub>)<sub>2</sub>CuLi, der Formel R<sub>1</sub>MgHal und der Formel R<sub>1</sub>Li, worin R<sub>1</sub> und Hal wie in Anspruch 18 definiert sind, gegebenenfalls in Gegenwart eines Kupfer(I)-halogenids unterzieht, um die Verbindung der Formel (V)



zu erhalten, die man entweder der Einwirkung eines Reduktionsmittels unterzieht, um die entsprechende 17-Hydroxyverbindung zu erhalten, oder der Einwirkung einer geeigneten Magnesiumverbindung unterzieht, um die entsprechende 17β-Hydroxy-17α-substituierte Verbindung zu erhalten, oder der Einwirkung eines organometallischen Derivats, wie einer Lithiumverbindung, oder eines Kaliumderivats unterzieht, um die entsprechende 17β-Hydroxy-17α-substituierte Verbindung zu erhalten, oder der Einwirkung eines Cyanurierungsmittels unterzieht, um die entsprechende 17β-Cyano-17α-hydroxy-Verbindung zu erhalten, deren Hydroxy-Funktion man schützt, danach der Einwirkung eines organometallischen Derivats, wie vorstehend beschrieben, unterzieht, um die entsprechende 17β-Hydroxy-17α-substituierte Verbindung zu erhalten, und gegebenenfalls die eine oder andere der vorstehend erhaltenen 17-Hydroxyverbindungen der Einwirkung eines Veresterungs- oder Veretherungsmittels unterzieht und gegebenenfalls die eine oder andere der vorstehend erhaltenen 17-substituierten Verbindungen, worin der Substituent in 17-Stellung eine Dreifachbindung enthält, der Einwirkung eines Reduktionsmittels unterzieht, um die entsprechende ethylenische Verbindung zu erhalten.

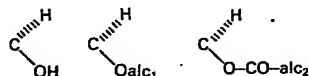
#### Patentansprüche für den Vertragsstaat: AT

1. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I')

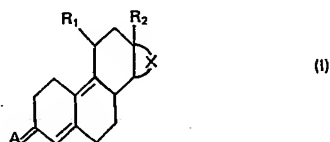


worin R<sub>1</sub> einen organischen Rest mit 1 bis 18 Kohlenstoffatomen, der zumindest ein Stickstoff-,

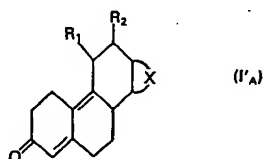
Phosphor- oder Siliciumatom enthält, wobei das unmittelbar dem Kohlenstoff in 11-Stellung benachbarte Atom ein Kohlenstoffatom ist, bedeutet,  $R_2$  einen Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, X den Rest eines pentagonalen oder hexagonalen Ringes, der gegebenenfalls substituiert ist und gegebenenfalls eine Unsattheit enthält, bedeutet, die Gruppe  $C=A$  in 3-Stellung eine freie oder in Form des Ketals blockierte Oxogruppe, eine Gruppe



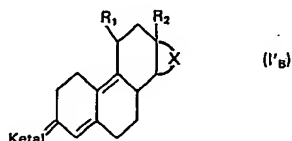
eine Gruppe  $C=NOH$ , eine Gruppe  $C=NO-alc_3$  oder eine Gruppe  $CH_2$  bedeutet, wobei  $alc_1$ ,  $alc_2$  und  $alc_3$  einen Alkylrest mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen oder einen Aralkylrest mit 7 bis 15 Kohlenstoffatomen bedeuten und B und C gemeinsam eine Doppelbindung oder eine Epoxidbrücke bilden, sowie deren Additionssalze mit Säuren, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der allgemeinen Formel (II)



worin K eine in Form des Ketals, Thioketals, Oxims oder Methyloxims blockierte Ketongruppe bedeutet,  $R_1$ ,  $R_2$  und X die vorstehend angegebene Bedeutung besitzen, der Einwirkung eines Dehydratationsmittels unterzieht, das befähigt ist, die Keton-Funktion freizusetzen, um eine Verbindung der Formel (I'A)

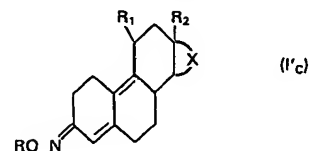


zu erhalten, die man gegebenenfalls entweder der Einwirkung eines Ketalisierungsmittels unterzieht, um die Verbindung der Formel (I'B) zu erhalten, worin die Keton-Funktion in 3-Stellung in Form des Ketals blockiert ist,

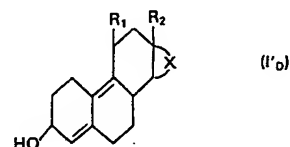


oder der Einwirkung von freiem Hydroxylamin  $NH_2OH$  oder blockiertem Hydroxylamin in Form von  $NH_2O-alc_3$ , worin  $alc_3$  die vorstehende Bedeu-

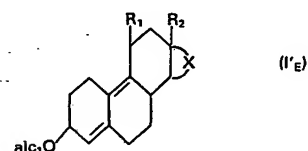
tung besitzt, unterzieht, um die Verbindung der Formel (I'C)



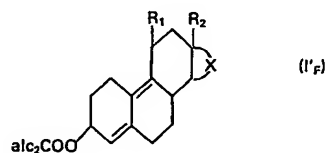
zu erhalten, worin R ein Wasserstoffatom oder eine Gruppe  $alc_3$  bedeutet, oder der Einwirkung eines Reduktionsmittels unterzieht, das befähigt ist, selektiv die Keton-Funktion zu reduzieren, um die Verbindung der Formel (I'D)



zu erhalten, wie man gegebenenfalls entweder der Einwirkung eines Veretherungsmittels unterzieht, das befähigt ist, den Rest  $alc_1$  einzuführen, um eine Verbindung der Formel (I'E)



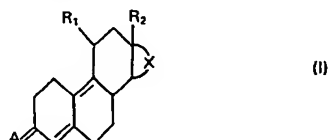
zu erhalten, oder der Einwirkung eines Veresterungsmittels unterzieht, das befähigt ist, die Gruppe  $COalc_2$  einzuführen, worin  $alc_2$  die vorstehende Bedeutung besitzt, um eine Verbindung der Formel (I'F)



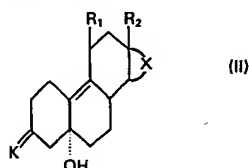
zu erhalten, oder die Verbindung der Formel (I'A) gegebenenfalls nach üblichen Methoden in ein Derivat überführt, worin  $C=A$  eine Gruppe  $CH_2$  bedeutet, und die Verbindungen der Formeln (I'A), (I'B), (I'C), (I'D), (I'E) oder (I'F) gegebenenfalls der Einwirkung einer Säure unterzieht, um ein Salz zu erhalten, oder der Einwirkung eines Oxidationsmittels unterzieht, um entweder, wenn der Rest  $R_1$  ein Stickstoffatom enthält, ein Derivat zu erhalten, das in 11 $\beta$ -Stellung einen Rest enthält, dessen Stickstoffatom oxidiert ist und worin die Reste B und C gegebenenfalls eine Epoxidbrücke bilden, oder, wenn der Rest  $R_1$  kein Stickstoffatom enthält, ein Derivat zu erhalten, worin die Reste B und C eine Epoxidbrücke bilden, und die Verbindung, in der gleichzeitig der Rest  $R_1$  ein oxidiertes Stickstoffatom enthält und B und C gemeinsam eine Epoxidbrücke bilden, man gegebenenfalls selektiv an dem in dem Rest  $R_1$  enthaltenen, oxidierten

Stickstoffatom reduziert und gegebenenfalls der Einwirkung einer Säure unterzieht, um ein Salz zu erhalten.

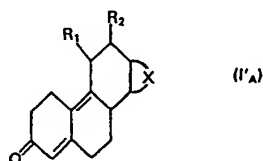
2. Verfahren gemäss Anspruch 1 zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I') gemäss Anspruch 1 der Formel (I)



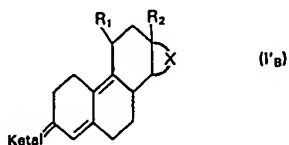
worin  $R_1$ ,  $R_2$ , X und A in Anspruch 1 definiert sind, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der allgemeinen Formel (II)



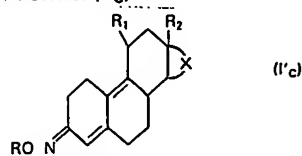
worin K eine in Form des Ketals, Thioketals, Oxims oder Methyloxims blockierte Ketongruppe bedeutet und  $R_1$ ,  $R_2$  und X die vorstehend angegebene Bedeutung besitzen, der Einwirkung eines Dehydratationsmittels unterzieht, das befähigt ist, die Keton-Funktion freizusetzen, um eine Verbindung der Formel (I'A)



zu erhalten, die man gegebenenfalls entweder der Einwirkung eines Ketalisierungsmittels unterzieht, um die Verbindung der Formel (I'B) zu erhalten, worin die Keton-Funktion in 3-Stellung in Form des Ketals blockiert ist,

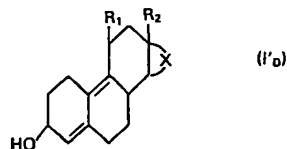


oder der Einwirkung von freiem Hydroxylamin  $\text{NH}_2\text{OH}$  oder blockiertem Hydroxylamin in Form von  $\text{NH}_2\text{O}-\text{alc}_3$  unterzieht, worin  $\text{alc}_3$  die vorstehend angegebene Bedeutung besitzt, um die Verbindung der Formel (I'C)

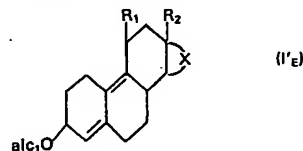


zu erhalten, worin R ein Wasserstoffatom oder

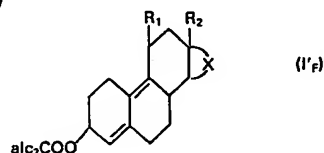
eine Gruppe  $\text{alc}_3$  bedeutet, oder der Einwirkung eines Reduktionsmittels unterzieht, das befähigt ist, selektiv die Ketonfunktion zu reduzieren, um die Verbindung der Formel (I'D)



zu erhalten, die man gegebenenfalls entweder der Einwirkung eines Veretherungsmittels unterzieht, das befähigt ist, den Rest  $\text{alc}_1$  einzuführen, um eine Verbindung der Formel (I'E)



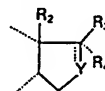
zu erhalten, oder der Einwirkung eines Veresterungsmittels unterzieht, das befähigt ist, die Gruppe  $\text{COalc}_2$  einzuführen, worin  $\text{alc}_2$  die vorstehende Bedeutung besitzt, um eine Verbindung der Formel (I'F)



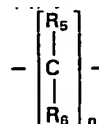
zu erhalten, oder die Verbindung der Formel (I'A) gegebenenfalls nach üblichen Methoden in ein Derivat überführt, worin  $\text{C}=\text{A}$  eine Gruppe  $\text{CH}_2$  bedeutet, und die Verbindungen der Formeln (I'A), (I'B), (I'C), (I'D), (I'E) oder (I'F) gegebenenfalls der Einwirkung einer Säure unterzieht, um ein Salz zu erhalten.

3. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man von einer Verbindung der Formel (II) ausgeht, worin  $R_2$  einen Methylrest bedeutet.

4. Verfahren gemäss Anspruch 1 oder 3, dadurch gekennzeichnet, dass man von einer Verbindung der Formel (II) ausgeht, worin X den Rest eines Rings der Formel



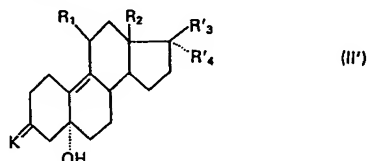
bedeutet, worin  $R_2$  die in Anspruch 1 oder 3 angegebene Bedeutung besitzt, die gestrichelte Linie in 16-17-Stellung die etwaige Gegenwart einer Doppelbindung anzeigt, Y einen Rest



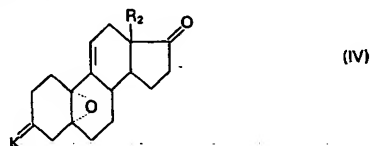


Hal ein Halogenatom darstellt, gegebenenfalls in Anwesenheit eines Kupfer(I)-halogenids unterzieht, um die entsprechende Verbindung der Formel (II) zu erhalten.

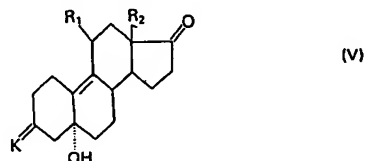
10. Verfahren gemäss einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass das Ausgangsprodukt der Formel (II')



worin  $R_1$ ,  $R_2$  und  $K$  wie in Anspruch 1 definiert sind,  $R'_3$  einen Hydroxyrest oder einen Rest  $OR_6$  bedeutet, worin  $R_6$  den Rest  $alc_4$  einer Ethergruppe oder  $COalc_5$  einer Estergruppe darstellt, wobei  $alc_4$  und  $alc_5$  wie in Anspruch 1 definiert sind, und  $R'_4$  ein Wasserstoffatom oder einen Alkenyl- oder Alkynylrest mit 2 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, hergestellt wird, indem man eine Verbindung der Formel (IV)



der Einwirkung einer Verbindung, ausgewählt unter den Verbindungen der Formel  $(R_1)_2CuLi$ , der Formel  $R_1MgHal$  und der Formel  $R_1Li$ , worin  $R_1$  und  $Hal$  wie in Anspruch 9 definiert sind, gegebenenfalls in Anwesenheit eines Kupfer(I)-halogenids unterzieht, um die Verbindung der Formel (V)



zu erhalten, die man entweder der Einwirkung eines Reduktionsmittels unterzieht, um die entsprechende 17-Hydroxyverbindung zu erhalten, oder der Einwirkung einer geeigneten Magnesiumverbindung unterzieht, um die entsprechende 17 $\beta$ -Hydroxy-17 $\alpha$ -substituierte Verbindung zu erhalten, oder der Einwirkung eines organometallischen Derivats, wie einer Lithiumverbindung, oder eines Kaliumderivats unterzieht, um die entsprechende 17 $\beta$ -Hydroxy-17 $\alpha$ -substituierte Verbindung zu erhalten, oder der Einwirkung eines Cyanurierungsmittels unterzieht, um die entsprechende 17 $\beta$ -Cyano-17 $\alpha$ -hydroxy-Verbindung zu erhalten, deren Hydroxy-Funktion man schützt, danach der Einwirkung eines organometallischen Derivats, wie zuvor beschrieben, unterzieht, um die entsprechende 17 $\beta$ -Hydroxy-17 $\alpha$ -substituierte Verbindung zu erhalten, und gegebenenfalls die eine oder andere der vorstehend erhaltenen 17-Hydroxyverbindungen der Einwirkung eines Ver-

esterungs- oder Veretherungsmittels unterzieht und gegebenenfalls die eine oder andere der vorstehend erhaltenen 17-substituierten-Verbindungen, worin der Substituent in 17-Stellung eine Dreifachbindung enthält, der Einwirkung eines Reduktionsmittels unterzieht, um die entsprechende ethylenische Verbindung zu erhalten.

11. Verfahren gemäss einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass man eine der Verbindungen der Formel (I') mit den folgenden Bezeichnungen herstellt:

11 $\beta$ -[4-(N,N-Dimethylamino-ethoxy)-phenyl]-17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl)-östra-4,9-dien-3-on;

11 $\beta$ -(4-Dimethylamino-phenyl)-17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl)-östra-4,9-dien-3-on;

N-Oxid von 21-Chlor-17 $\beta$ -hydroxy-11 $\beta$ -(4-dimethylamino-phenyl)-(17 $\alpha$ )-19-nor-pregna-4,9-dien-20-in-3-on;

N-Oxid von 21-Chlor-9 $\alpha$ ,10 $\alpha$ -epoxy-17 $\beta$ -hydroxy-11 $\beta$ -(4-dimethylamino-phenyl)-(17 $\alpha$ )-19-nor-pregn-4-en-20-in-3-on;

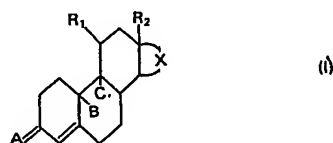
17 $\beta$ -Hydroxy-11 $\beta$ -(4-dimethylamino-phenyl)-17 $\alpha$ -(prop-2-ynyl)-östra-4,9-dien-3-on;

N-Oxid von 17 $\beta$ -Hydroxy-11 $\beta$ -(4-dimethylamino-phenyl)-17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl)-östra-4,9-dien-3-on.

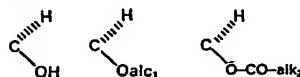
#### Claims for the contracting states:

BE, CH, DE, FR, GB, IT, LI, LU, NL, SE

#### 1. Compounds with the formula (I')



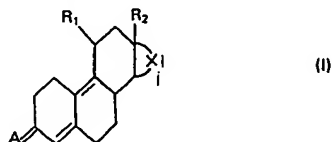
in which  $R_1$  represents an organic radical containing from 1 to 18 carbon atoms, and containing at least a nitrogen, phosphorus or silicon atom, the atom immediately adjacent to the carbon at position 11 being a carbon atom,  $R_2$  represents a hydrocarbon radical including from 1 to 8 carbon atoms,  $X$  represents the residue of a pentagonal or hexagonal ring, possibly substituted and possibly having an unsaturation, the group  $C=A$  at position 3 represents an oxo group, free or blocked in ketal form, a group



a  $C=NOH$  group, a  $C=NO-alk_3$  group, or a  $CH_2$  group,  $alk_1$ ,  $alk_2$ , and  $alk_3$  representing an alkyl radical containing from 1 to 8 carbon atoms or an aralkyl group containing from 7 to 15 carbon atoms and B and C together forming a double bond or an epoxide bridge, as well as their salts of addition with acids.



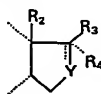
2. Compounds with the formula (I') as defined in claim 1, answering to the formula (I):



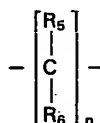
in which  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $X$  and  $A$  are defined as in claim 1.

3. Compounds with the formula (I') as defined in claim 1 or 2, in which  $R_2$  represents a methyl radical.

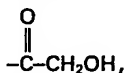
4. Compounds with the formula (I') as defined in claim 1, 2 or 3, in which  $X$  represents the residue of a ring with the formula:



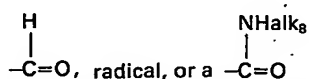
in which  $R_2$  retains the same significance as in claim 1, 2 or 3, the broken line at 16-17 symbolizes the possible presence of a double bond,  $Y$  represents a



radical in which  $n$  represents the numeral 1 or 2,  $R_5$  represents a hydrogen atom, an alkyl radical containing from 1 to 8 carbon atoms, an alkenyl or alkynyl radical containing from 2 to 8 carbon atoms, an aryl radical containing from 6 to 14 carbon atoms, or an aralkyl radical containing from 7 to 15 carbon atoms,  $R_6$  identical to or different from  $R_5$ , can take one of the values indicated for  $R_5$  and can equally represent a hydroxyl radical, each of  $R_3$  and  $R_4$ , being identical or different, represents either a hydrogen atom or an OH, Oalk<sub>4</sub>, O-CO-alk<sub>5</sub>, alk<sub>4</sub> and alk<sub>5</sub> representing an alkyl radical containing from 1 to 8 carbon atoms or an aralkyl radical containing from 7 to 15 carbon atoms, or an alkenyl or alkynyl radical containing from 2 to 8 carbon atoms, or a

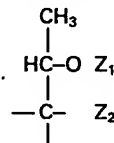


radical, or a -COCH<sub>2</sub>OCOalk<sub>6</sub> radical, in which alk<sub>6</sub> represents an alkyl radical containing from 1 to 8 carbon atoms, possibly substituted, or an aralkyl radical containing from 7 to 15 carbon atoms, or a CO-CO<sub>2</sub>H or CO-CO<sub>2</sub>-alk<sub>7</sub> radical, in which alk<sub>7</sub> represents an alkyl radical containing from 1 to 8 carbon atoms, or a



radical in which alk<sub>8</sub> represents an alkyl radical containing from 1 to 8 carbon atoms or an aralkyl

radical containing from 7 to 15 carbon atoms, or a -C≡N radical, or  $R_3$  and  $R_4$  together form a radical



in which  $Z_1$  represents a hydrogen atom, an alkyl radical or an acyl radical containing from 1 to 8 carbon atoms, and  $Z_2$  an alkyl radical containing from 1 to 8 carbon atoms.

5. Compounds with the formula (I') as defined in claim 4, for which the ring D does not have an ethylene unsaturation,  $R_5$  and  $R_6$  each represent a hydrogen atom, and  $n$  is 1.

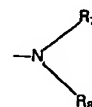
6. Compounds with the formula (I'), as defined in any one of the claims 1 to 5, for which  $C=A$  represents an oxo group.

7. Compounds with the formula (I') as defined in any one of the claims 1 to 6, for which  $R_1$  represents a hydrocarbon radical containing from 1 to 18 carbon atoms, and containing at least one nitrogen atom.

8. Compounds with the formula (I') as defined in claim 7, for which  $R_1$  represents a primary, secondary or tertiary alkyl radical, containing from 1 to 8 carbon atoms, including one or more hetero-atoms chosen from the group constituted by oxygen, nitrogen and sulphur, of which at least one is a nitrogen atom or substituted by a heterocycle including at least one nitrogen atom.

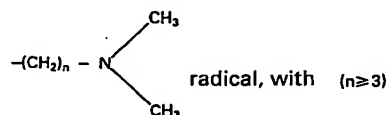
9. Compounds with the formula (I'), as defined in claim 7, for which  $R_1$  represents a heterocycle radical including at least one nitrogen atom, possibly substituted by an alkyl radical containing from 1 to 8 carbon atoms.

10. Compounds with the formula (I') as defined in claim 7, for which  $R_1$  represents an aryl or an aralkyl radical carrying an amine function

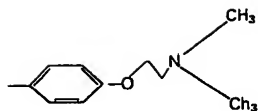


in which  $R_7$  and  $R_8$  each represents an alkyl radical containing from 1 to 8 carbon atoms or a primary, secondary or tertiary alkyl radical containing from 1 to 8 carbon atoms, carrying one or more heteroatoms chosen from the group constituted by oxygen, nitrogen and sulphur, of which at least one is a nitrogen atom, or substituted by a heterocycle including at least one nitrogen atom.

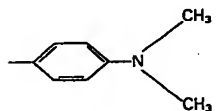
11. Compounds with the formula (I') as defined in any one of the claims 1 to 10, for which  $R_1$  represents a 2-, 3-, or 4-pyridyl radical, a



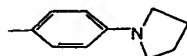
a radical;



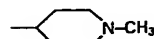
a radical:



a radical:



or a radical:



12. Compounds with the formula (I'), as defined in any one of the claims 1 to 11, in which R<sub>1</sub> includes an oxidized nitrogen atom.

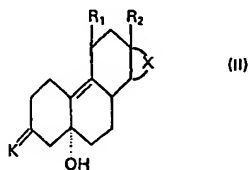
13. Any one of the compounds with the formula (I') the names of which follow:

- 11β-[4-(N,N-dimethylaminoethoxy)phenyl]-17β-hydroxy-17α-(prop-1-ynyl)estra-4,9-dien-3-one;
- 11β-[4-dimethylaminophenyl]-17β-hydroxy-17α-(prop-1-ynyl)estra-4,9-dien-3-one;
- N-oxide of 21-chloro-17β-hydroxy-11β-(4-dimethylaminophenyl)-(17α)19-nor-pregna-4,9-dien-20-yn-3-one;
- N-oxide of 21-chloro-9α,10α-epoxy-17β-hydroxy-11β-(4-dimethylaminophenyl)-(17α)-19-nor-pregn-4-en-20-yn-3-one;
- 17β-hydroxy-11β-(4-dimethylaminophenyl)-17α-(prop-2-ynyl)estra-4,9-dien-3-one;
- N-oxide of 17β-hydroxy-11β-(4-dimethylaminophenyl)-17α-(prop-1-ynyl)estra-4,9-dien-3-one.

14. As medicaments, the compounds defined in any one of the claims 1 to 13 which are pharmaceutically acceptable, as well as their pharmaceutically acceptable salts of addition with acids.

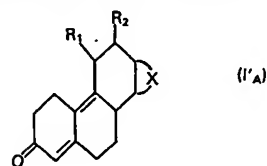
15. Pharmaceutical compositions containing as active principle at least one medicament defined in claim 14.

16. Preparation process for the compounds with the formula (I') as defined in any one of the claims 1 to 13, characterized in that a compound with the general formula (II):

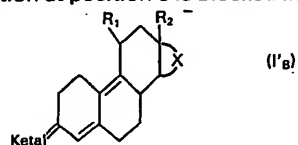


in which K represents a ketone group blocked in the ketal, thioetheral, oxime or methyloxime form, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> and X retain the same significance as in claim 1, is submitted to the action of a dehydration agent, able to liberate the ketone function, so

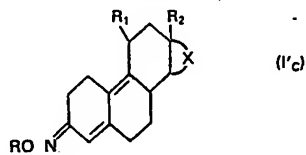
as to obtain a compound with the formula (I'A):



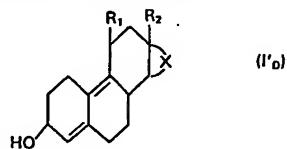
which, if the case arises, is submitted either to the action of a ketalizing agent so as to obtain the compound with the formula (I'B) in which the ketone function at position 3 is blocked in the ketal form,



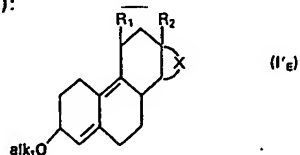
or to the action of free hydroxylamine NH<sub>2</sub>, or blocked in the form NH<sub>2</sub>O-alk<sub>3</sub>, in which alk<sub>3</sub> retains its significance as in claim 1, so as to obtain the compound with the formula (I'C):



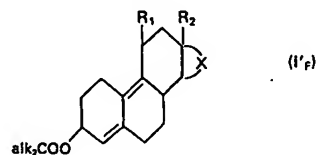
in which R represents a hydrogen atom or an alk<sub>3</sub> group, or to the action of a reducing agent able to reduce selectively the ketone function, so as to obtain the compound with the formula (I'D):



which, if the case arises, is submitted either to the action of an etherifying agent able to introduce the alk<sub>1</sub> radical, so as to obtain a compound with the formula (I'E):



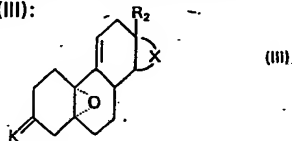
or to the action of an esterifying agent able to introduce the CO alk<sub>2</sub> group in which alk<sub>2</sub> retains its significance from claim 1, so as to obtain a compound with the formula (I'F):



or a compound with the formula (I'<sub>A</sub>), which, if the case arises, is converted by known methods into a derivative for which C=A represents a CH<sub>2</sub> group, and compounds with the formulae (I'<sub>A</sub>), (I'<sub>B</sub>), (I'<sub>C</sub>), (I'<sub>D</sub>), (I'<sub>E</sub>) or (I'<sub>F</sub>) which, if the case arises, are submitted to the action of an acid so as to obtain a salt, or to the action of an oxidizing agent, so as to obtain either, if the radical R<sub>1</sub> includes a nitrogen atom, a derivative including at 11β a radical of which the nitrogen atom is oxidized and in which the radicals B and C possibly form an epoxide bridge, or, if the radical R<sub>1</sub> does not include a nitrogen atom, a derivative in which the radicals B and C form an epoxide bridge, and, a compound in which at the same time the radical R<sub>1</sub> includes an oxidized nitrogen atom and B and C together form an epoxide bridge, which, if the case arises, is selectively reduced at the oxidized nitrogen atom contained in the radical R<sub>1</sub>, and which, if the case arises, is submitted to the action of an acid to obtain the salt.

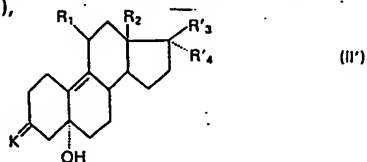
17. Preparation process according to claim 16, characterized in that the starting compound used is a compound in which X is defined as in Claim 4.

18. Process according to claim 16 or 17, characterized in that the starting product with the formula (II) is prepared by submitting a compound with the formula (III):

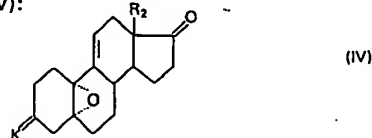


to the action of a compound chosen from the group constituted by the compounds with the formula (R<sub>1</sub>)<sub>2</sub>CuLi, R<sub>1</sub>MgHal and R<sub>1</sub>Li, in which R<sub>1</sub> retains the same significance as in claim 1 and Hal represents a halogen atom, if necessary in the presence of a cuprous halide, so as to obtain the corresponding compound with the formula (II).

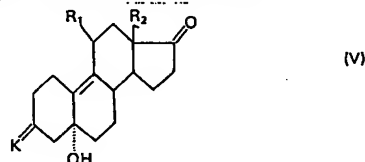
19. Process according to claim 16 or 17, characterized in that the starting product, answering to formula (II'),



In which R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> and K are defined as in claim 16, R'<sub>3</sub> represents a hydroxy radical or a radical OR<sub>3</sub>, in which R<sub>2</sub> represents the residue alk<sub>4</sub> of an ether group or the residue COalk<sub>5</sub> of an ester group, alk<sub>4</sub> and alk<sub>5</sub> being defined as in claim 4 and R'<sub>4</sub> represents a hydrogen atom or an alkenyl or alkynyl radical containing from 2 to 8 carbon atoms, is prepared by submitting a compound with the formula (IV):



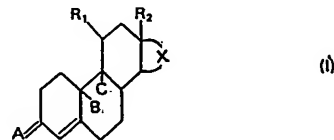
to the action of a compound chosen from the group constituted by the compounds with the formula (R<sub>1</sub>)<sub>2</sub>CuLi, R<sub>1</sub>MgHal and R<sub>1</sub>Li, in which R<sub>1</sub> and Hal are defined as in claim 18, if necessary, in the presence of a cuprous halide, so as to obtain the compound with the formula (V):



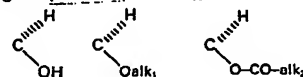
which is submitted either to the action of a reduction agent, so as to obtain the corresponding 17-hydroxy compound, or to the action of an appropriate magnesium compound, so as to obtain the corresponding substituted 17β-hydroxy-17α-compound, or to the action of a cyaniding agent, so as to obtain the corresponding 17β-cyano-17α-hydroxy compound, of which the hydroxy function is protected, then to the action of an organo-metallic derivative as previously described, so as to obtain the corresponding 17β-hydroxy-17α substituted compound, and that, if the case arises, one or other of the 17-hydroxy compounds obtained above is submitted to the action of an esterifying or etherifying agent, and that, if the case arises one or other of the substituted 17- compounds obtained above in which the substitute at position 17 includes a triple bond, is submitted to the action of a reducing agent, so as to obtain the corresponding ethylene compound.

#### claims for the contracting state: AT

1. Process for the preparation of the compounds with the formula (I'):

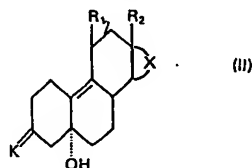


in which R<sub>1</sub> represents an organic radical containing from 1 to 18 carbon atoms, and containing at least one nitrogen, phosphorus or silicon atom, the atom immediately adjacent to the carbon in position 11 being a carbon atom, R<sub>2</sub> represents a hydrocarbon radical containing from 1 to 8 carbon atoms, X represents the residue of a pentagonal or hexagonal ring, possibly substituted, and possibly carrying unsaturation, the group C=A at position 3 represents an oxo group, free or blocked in ketal form, a group

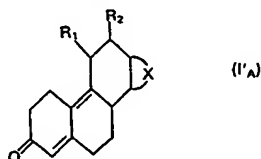


a C=NOH group, a C=NO-alk<sub>3</sub> group, or a CH<sub>2</sub> group, alk<sub>1</sub>, alk<sub>2</sub> and alk<sub>3</sub> representing an alkyl

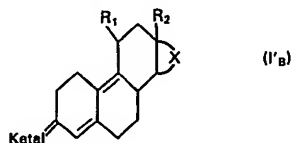
radical containing from 1 to 8 carbon atoms or an aralkyl group containing from 7 to 15 carbon atoms and B and C together form a double bond or an epoxide bridge, as well as their salts of addition with acids, characterized in that a compound with the general formula (II)



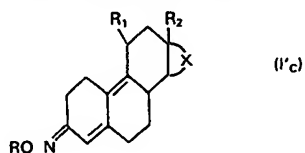
in which K represents a ketone group blocked in the form of ketal, thioketal, oxime or methyloxime, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> and X retain the same significance as previously, is submitted to the action of a dehydration agent able to liberate the ketone function, so as to obtain a compound with the formula (I'<sub>A</sub>):



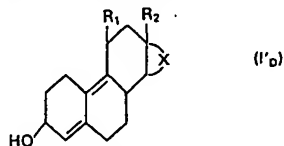
which, if the case arises, is submitted either to the action of a ketalizing agent so as to obtain the compound with the formula (I'<sub>B</sub>) in which the ketone function at position 3 is blocked in the form of ketal,



or to the action of hydroxylamine, NH<sub>2</sub>OH, free or blocked in the form NH<sub>2</sub>O-alk<sub>3</sub>, in which alk<sub>3</sub> retains its previous significance, so as to obtain the compound with the formula (I'<sub>C</sub>):

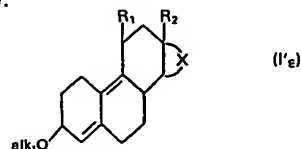


in which R represents a hydrogen atom or an alk<sub>3</sub> group, or to the action of a reducing agent able to reduce the ketone function selectively so as to obtain the compound with the formula (I'<sub>D</sub>):

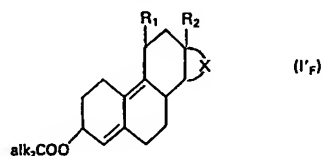


which, if the case arises, is submitted either to the

action of an etherifying agent able to introduce the alk<sub>1</sub> radical, so as to obtain a compound with the formula (I'<sub>E</sub>):

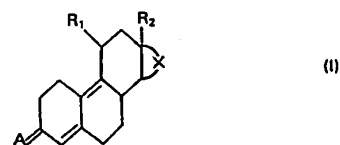


or to the action of an esterifying agent able to introduce the group CO alk<sub>2</sub> in which alk<sub>2</sub> retains its previous significance, so as to obtain a compound with the formula (I'<sub>F</sub>):

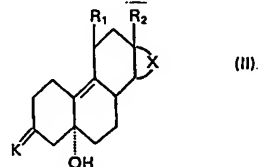


or a compound with the formula (I'<sub>A</sub>), which, if the case arises, is converted by known methods into a derivative for which C=A represents a CH<sub>2</sub> group, and compounds with the formulae (I'<sub>A</sub>), (I'<sub>B</sub>), (I'<sub>C</sub>), (I'<sub>D</sub>), (I'<sub>E</sub>) or (I'<sub>F</sub>), which, if the case arises, are submitted to the action of an acid to obtain a salt, or to the action of an oxidizing agent, so as to obtain either, if the radical R<sub>1</sub> includes a nitrogen atom, a derivative including at position 11β a radical of which the nitrogen atom is oxidized and in which the radicals B and C possibly form an epoxide bridge, or, if the radical R<sub>1</sub> does not include a nitrogen atom, a derivative in which the radicals B and C form an epoxide bridge, and a compound in which at the same time the radical R<sub>1</sub> includes an oxidized nitrogen atom and B and C together form an epoxide bridge, which, if the case arises, is selectively reduced at the oxidized nitrogen atom included in the radical R<sub>1</sub>, and which, if the case arises, is submitted to the action of an acid so as to obtain the salt.

2. Process according to claim 1, for the preparation of the compounds with the formula (I'), as defined in claim 1, answering to the formula (I):

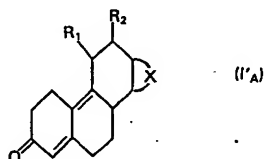


in which R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, X and A are defined as in claim 1, characterized in that a compound with the general formula (II):

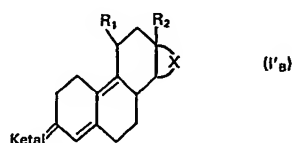


in which K represents a ketone group blocked in

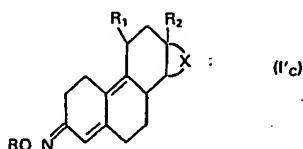
the form of ketal, thioketal, oxime or methyloxime,  $R_1$ ,  $R_2$  and  $X$  retain the same significance as previously, is submitted to the action of a dehydration agent, able to liberate the ketone function, so as to obtain a compound with the formula (I'A):



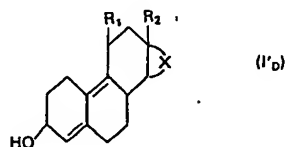
which, if the case arises, is submitted either to the action of a ketalizing agent so as to obtain the compound with the formula (I'B) in which the ketone function at position 3 is blocked in the form of ketal,



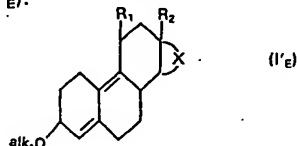
or to the action of hydroxylamine,  $NH_2OH$ , free or blocked in the form  $NH_2O-alk_3$ , in which  $alk_3$  retains its previous significance, so as to obtain the compound with the formula (I'C):



in which  $R$  represents a hydrogen atom or a group  $alk_3$ , or to the action of a reducing agent able to reduce the ketone function selectively so as to obtain the compound with the formula (I'D):

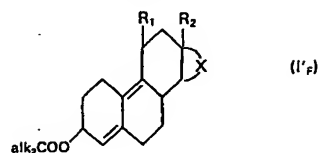


which, if the case arises, is submitted either to the action of an etherifying agent able to introduce the radical  $alk_1$  so as to obtain a compound with the formula (I'E):



or to the action of an esterifying agent able to introduce the group  $CO alk_2$  in which  $alk_2$  retains its previous significance, so as to obtain a com-

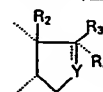
ound with the formula (I'F):



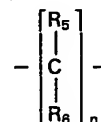
or, a compound with the formula (I'A), which, if the case arises, is converted by known methods into a derivative for which  $C=A$  represents a  $CH_2$  group, and compounds with the formulae (I'A), (I'B), (I'C), (I'D), (I'E) or (I'F), which, if the case arises, are submitted to the action of an acid to obtain a salt.

3. Process according to claim 1, characterized in that at the start a compound is used with the formula (II), in which  $R_2$  represents a methyl radical.

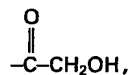
4. Process according to claim 1 or 3, characterized in that at the start, a compound is used with the formula (II) in which  $X$  represents the residue of a ring with the formula



in which  $R_2$  retains the same significance as in claim 1 or 3, the broken line at 16 to 17 symbolizes the possible presence of a double bond,  $Y$  represents a radical

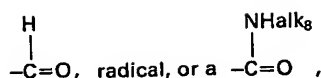


in which  $n$  represents 1 or 2,  $R_5$  represents a hydrogen atom, an alkyl radical containing from 1 to 8 carbon atoms, an alkenyl or alkynyl radical containing from 2 to 8 carbon atoms, an aryl radical containing from 6 to 14 carbon atoms, or an aralkyl radical containing from 7 to 15 carbon atoms,  $R_6$ , identical to or different from  $R_5$ , can take one of the values indicated for  $R_5$  and can equally represent a hydroxyl radical,  $R_3$  and  $R_4$ , being identical or different, each represents either a hydrogen atom or an  $OH$ ,  $Oalk_4$ ,  $O-CO-alk_5$  radical,  $alk_4$  and  $alk_5$  representing an alkyl radical containing from 1 to 8 carbon atoms or an aralkyl radical containing from 7 to 15 carbon atoms, or an alkenyl or alkynyl radical containing from 2 to 8 carbon atoms, or a

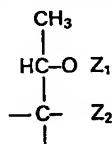


radical, or a  $-COCH_2OCOalk_6$  radical, in which  $alk_6$  represents an alkyl radical containing from 1 to 8 carbon atoms, possibly substituted, or an aralkyl radical containing from 7 to 15 carbon atoms, or a  $CO-CO_2H$  or  $CO-CO_2-alk_7$  radical, in which  $alk_7$  represents an alkyl radical containing from 1 to 8

carbon atoms, or a



radical in which  $\text{alk}_8$  represents an alkyl radical containing from 1 to 8 carbon atoms or an aralkyl radical containing from 7 to 15 carbon atoms, or a  $-\text{C}\equiv\text{N}$  radical, or  $\text{R}_3$  and  $\text{R}_4$  together form a radical

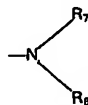


in which  $\text{Z}_1$  represents a hydrogen atom, an alkyl radical or an acyl radical containing from 1 to 8 carbon atoms and  $\text{Z}_2$  an alkyl radical containing from 1 to 8 carbon atoms.

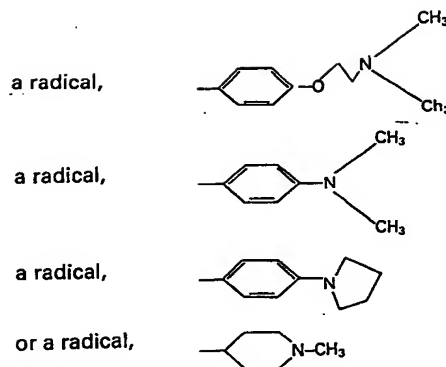
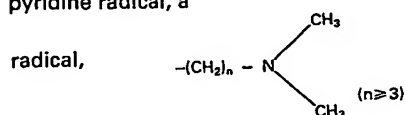
5. Process according to any one of the claims 1, 3 or 4, characterized in that for starting, a compound is used with the formula (I), in which the ring D does not have an ethylene unsaturation,  $\text{R}_5$  and  $\text{R}_6$  each represents a hydrogen atom and  $n$  is 1.

6. Process according to any one of the claims 1 and 3 to 5, characterized in that for starting, a compound with the formula (II) is used, in which  $\text{R}_1$  represents a hydrocarbon radical containing from 1 to 18 carbon atoms, and containing at least one nitrogen atom.

7. Process according to claim 6, characterized in that for starting, a compound with the formula (II) is used, in which  $\text{R}_1$  is chosen from the group constituted by a primary, secondary or tertiary alkyl radical, containing from 1 to 8 carbon atoms, including one or more hetero-atoms chosen from the group constituted by oxygen, nitrogen and sulphur, of which one at least is a nitrogen atom, or substituted by a heterocycle including at least one nitrogen atom, a heterocyclic radical including at least one nitrogen atom, possibly substituted by an alkyl radical containing from 1 to 8 carbon atoms, an aryl or aralkyl radical carrying an amine function

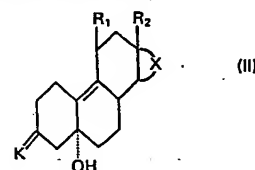


in which  $\text{R}_7$  and  $\text{R}_8$  represents an alkyl radical containing from 1 to 8 carbon atoms, or a primary, secondary or tertiary alkyl radical containing from 1 to 8 carbon atoms, including one or more hetero-atoms chosen from the group constituted by oxygen, nitrogen and sulphur, of which at least one is a nitrogen atom, or substituted by a heterocycle including at least one nitrogen atom, a 2-, 3-, or 4-pyridine radical, a



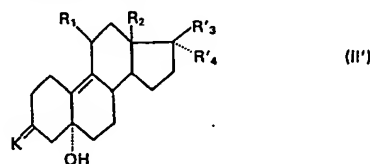
8. Process according to any one of the claims 3 to 7, for the preparation of the compounds with the formula (I), as defined in claim 2.

9. Process according to any one of the claims 1 to 8, characterized in that the starting product with the formula (II), is prepared by submitting a compound with the formula (III):

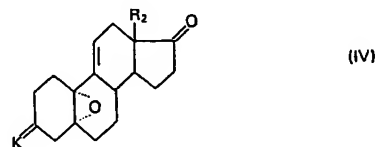


to the action of a compound chosen from the group constituted by the compounds with the formulae  $(\text{R}_1)_2\text{CuLi}$ ,  $\text{R}_1\text{MgHal}$  and  $\text{R}_1\text{Li}$ , in which  $\text{R}_1$  retains the same significance as in claim 1 and Hal represents a halogen atom, if necessary in the presence of a cuprous halide, so as to obtain the corresponding compound with the formula (II).

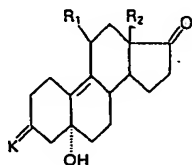
10. Process according to any one of the claim 1 to 8, characterized in that the starting product, answering to formula (II'),



in which  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$  and  $\text{K}$  are defined as in claim 1,  $\text{R}'_3$  represents a hydroxy radical or a radical  $\text{OR}_6$ , in which  $\text{R}_2$  represents the residue  $\text{alk}_4$  of an ether group, or  $\text{COalk}_5$  of an ester group,  $\text{alk}_4$  and  $\text{alk}_5$  being defined as in claim 1 and  $\text{R}'_4$  represents a hydrogen atom or an alkenyl or alkynyl radical containing from 2 to 8 carbon atoms, is prepared by submitting a compound with the formula (IV):



to the action of a compound chosen from the group constituted by the compounds with the formula  $(R_1)_2CuLi$ , the formula  $R_1M_2Hal$  and the formula  $R_1Li$ , in which  $R_1$  and  $Hal$  are defined as in claim 9, if necessary, in the presence of a cuprous halide, so as to obtain the compound with the formula (V):



which is submitted either to the action of a reduction agent, so as to obtain the corresponding 17-hydroxy compound, or to the action of an appropriate magnesium compound, so as to obtain the corresponding substituted 17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -compound, or to the action of an organo-metallic derivative such as a lithium compound or a potassium derivative, so as to obtain the corresponding substituted 17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -compound, or to the action of a cyaniding agent, so as to obtain the corresponding 17 $\beta$ -cyano-17 $\alpha$ -hydroxy compound, of which the hydroxy function is protected, then to the action of an organo-metallic derivative as previously described, so as to obtain the corresponding 17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -substituted com-

pound, and that, if necessary, one or other of the 17-hydroxy compounds obtained above is submitted to the action of an esterifying or etherifying agent, and that, if necessary, one or other of the substituted 17- compounds obtained above, in which the substitute at 17 includes a triple bond, is submitted to the action of a reducing agent, so as to obtain the corresponding ethylene compound.

11. Process according to any one of the claims 1 to 6 characterized in that any one of the compounds with the formula (I'), of which the names follow, is prepared:

- 11 $\beta$ -[4-(N,N-dimethylaminoethoxy)phenyl]-17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl)estra-4,9-dien-3-one;
- 11 $\beta$ -(4-dimethylaminophenyl)17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl)estra-4,9-dien-3-one;
- N-oxide of 21-chloro-17 $\beta$ -hydroxy-11 $\beta$ -(4-dimethylaminophenyl)(17 $\alpha$ )19-nor-pregna-4,9-dien-20-yn-3-one;
- N-oxide of 21-chloro-9 $\alpha$ ,10 $\alpha$ -epoxy-17 $\beta$ -hydroxy-11 $\beta$ -(4-dimethylaminophenyl)(17 $\alpha$ )-19-nor-pregna-4-en-20-yn-3-one;
- 17 $\beta$ -hydroxy-11 $\beta$ -(4-dimethylaminophenyl)-17 $\alpha$ -(prop-2-ynyl)estra-4,9-dien-3-one;
- N-oxide of 17 $\beta$ -hydroxy-11 $\beta$ -(4-dimethylaminophenyl)-17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl)estra-4,9-dien-3-one.